

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 100 mg gélules
REYATAZ 150 mg gélules
REYATAZ 200 mg gélules
REYATAZ 300 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

REYATAZ 100 mg gélules

Chaque gélule contient 100 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire : 54,79 mg de lactose par gélule.

REYATAZ 150 mg gélules

Chaque gélule contient 150 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire : 82,18 mg de lactose par gélule.

REYATAZ 200 mg gélules

Chaque gélule contient 200 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire : 109,57 mg de lactose par gélule.

REYATAZ 300 mg gélules

Chaque gélule contient 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire : 164,36 mg de lactose par gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

REYATAZ 100 mg gélules

Gélule opaque bleue et blanche imprimée avec des encres blanches et bleues ; avec « BMS 100 mg» d'un côté et « 3623 » de l'autre côté.

REYATAZ 150 mg gélules

Gélule opaque bleue et blanche imprimée avec des encres blanches et bleues ; avec « BMS 150 mg» d'un côté et « 3624 » de l'autre côté.

REYATAZ 200 mg gélules

Gélule opaque bleue et blanche imprimée avec des encres blanches et bleues ; avec « BMS 200 mg» d'un côté et « 3631 » de l'autre côté.

REYATAZ 300 mg gélules

Gélule opaque bleue et blanche imprimée avec des encres blanches et bleues ; avec « BMS 300 mg » d'un côté et « 3622 » de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

REYATAZ gélules, 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 multi résistantes aux inhibiteurs de protéase (≥ 4 mutations).

Le choix d'un traitement par REYATAZ 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 REYATAZ gélules 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 rubrique 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. REYATAZ gélules doit être associé au ritonavir et doit être pris avec de la nourriture.

Tableau 1 : Dose pédiatrique de REYATAZ 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 REYATAZ 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) : REYATAZ poudre orale est disponible pour les patients pédiatriques âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de REYATAZ poudre orale). Le passage de REYATAZ poudre orale à REYATAZ 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 de REYATAZ poudre orale).

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

En cas de retrait du ritonavir d'un traitement initial comprenant du REYATAZ boosté par le ritonavir (voir rubrique 4.4), REYATAZ 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). REYATAZ 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 :

REYATAZ 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 H₂).

- si l'administration de ténofovir disoproxil ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ s'avère nécessaire, une augmentation de la dose de REYATAZ 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 REYATAZ associé au ritonavir chez les patientes enceintes recevant à la fois du ténofovir disoproxil et un antagoniste des récepteurs H₂.

(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)

REYATAZ 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.

REYATAZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). REYATAZ 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 phosphodiesterase 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, terfénaire, 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 glecaprévir/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 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La co-administration de REYATAZ 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'efavirenz. Dans ce cas, une surveillance clinique étroite est justifiée (voir rubrique 4.5.).

Patients avec pathologies coexistantes

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 REYATAZ 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 pré-existant, 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, REYATAZ 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 REYATAZ 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), REYATAZ doit être utilisé avec précaution et seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 5.1). REYATAZ 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 pré-existants (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 REYATAZ (avec ou sans ritonavir) induisait moins de dyslipidémies que les traitements comparateurs.

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 REYATAZ (voir rubrique 4.8). Des élévations des transaminases hépatiques associées à des élévations de la bilirubine, chez les patients recevant REYATAZ, doivent faire l'objet d'une recherche d'autres étiologies. Un traitement antirétroviral alternatif à REYATAZ 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 de REYATAZ 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

REYATAZ 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 REYATAZ 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.

REYATAZ administré sans ritonavir ne devrait pas être envisagé chez les patients traités par du ténofovir disoproxil ainsi que d'autres médicaments concomittants 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.

REYATAZ 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 REYATAZ (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 REYATAZ (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 aiguë 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 autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite autoimmune) 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 (rashes) sont habituellement des éruptions maculo-papuleuses légères à modérées survenant au cours des trois premières semaines de traitement par REYATAZ.

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 REYATAZ. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent être étroitement suivis en cas d'apparition de réactions cutanées. REYATAZ 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 de REYATAZ, le patient ne doit pas reprendre REYATAZ.

Interactions avec d'autres médicaments

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

La co-administration de REYATAZ avec la névirapine ou l'efavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

L'atazanavir est principalement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration de REYATAZ 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 REYATAZ. La co-administration de REYATAZ 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 REYATAZ 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 de REYATAZ/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 REYATAZ peut entraîner une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol. La co-administration du salmétérol et de REYATAZ 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 de REYATAZ avec les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de REYATAZ avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée, associée à une augmentation de la posologie de REYATAZ 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 de REYATAZ 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), REYATAZ 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 REYATAZ 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 de REYATAZ et de ritonavir.

L'atazanavir est métabolisé au niveau du foie par le CYP3A4. Il inhibe le CYP3A4. Par conséquent, REYATAZ est contre-indiqué avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont un indice thérapeutique étroit : quetiapine, lurasidone, alfuzosine, astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépripil, 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 de REYATAZ 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 REYATAZ avec la combinaison de dose fixe de glecaprévir/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 glecaprévir 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 REYATAZ et les autres médicaments

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTIVIRAUX ANTI-VHC		
Grazoprévir 200 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)	<p>ASC d'atazanavir : ↑ 43 % (↑ 30 % ↑ 57 %) C_{max} d'atazanavir : ↑ 12 % (↑ 1 % ↑ 24 %) C_{min} d'atazanavir : ↑ 23 % (↑ 13 % ↑ 134 %)</p> <p>ASC du grazoprévir : ↑ 958 % (↑ 678 % ↑ 1 339 %) C_{max} du grazoprévir : ↑ 524 % (↑ 342 % ↑ 781 %) C_{min} du grazoprévir : ↑ 1 064 % (↑ 696 % ↑ 1 602 %)</p> <p>Les concentrations de grazoprévir étaient fortement augmentées lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir.</p>	L'administration concomitante de REYATAZ 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)	<p>ASC d'atazanavir : ↑ 7 % (↓ 2 % ↑ 17 %) C_{max} d'atazanavir : ↑ 2 % (↓ 4 % ↑ 8 %) C_{min} d'atazanavir : ↑ 15 % (↑ 2 % ↑ 29 %)</p> <p>ASC d'elbasvir : ↑ 376 % (↑ 307 % ↑ 456 %) C_{max} d'elbasvir : ↑ 315 % (↑ 246 % ↑ 397 %) C_{min} d'elbasvir : ↑ 545 % (↑ 451 % ↑ 654 %)</p> <p>Les concentrations d'elbasvir étaient augmentées lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir.</p>	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprèvir 100 mg en dose unique* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>ASC de sofosbuvir : ↑ 40 % (↑ 25 % ↑ 57 %) C_{max} du sofosbuvir : ↑ 29 % (↑ 9 % ↑ 52 %)</p> <p>ASC de velpatasvir : ↑ 93 % (↑ 58 % ↑ 136 %) C_{max} de velpatasvir : ↑ 29 % (↑ 7 % ↑ 56 %)</p> <p>ASC de voxilaprèvir : ↑ 331 % (↑ 276 % ↑ 393 %) C_{max} de voxilaprèvir : ↑ 342 % (↑ 265 % ↑ 435 %)</p> <p>* Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %</p> <p>L'effet sur l'exposition à l'atazanavir et au ritonavir n'a pas été étudié. Attendu : ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Le mécanisme de l'interaction entre REYATAZ/ritonavir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir consiste en une inhibition de l'OATP1B, de la P-gp, et du CYP3A.</p>	<p>La co-administration de REYATAZ et de produits contenant du voxilaprèvir devrait augmenter la concentration de voxilaprèvir. La co-administration de REYATAZ et de traitements contenant du voxilaprèvir n'est pas recommandée.</p>
<p>Glecaprèvir 300 mg / pibrentasvir 120 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour*)</p>	<p>ASC de glecaprèvir : ↑ 553 % (↑ 424 % ↑ 714 %) C_{max} de glecaprèvir ↑ 306 % (↑ 215 % ↑ 423 %) C_{min} de glecaprèvir : ↑ 1 330 % (↑ 885 % ↑ 1 970 %)</p> <p>ASC de pibrentasvir : ↑ 64 % (↑ 48 % ↑ 82 %) C_{max} de pibrentasvir : ↑ 29 % (↑ 15 % ↑ 45 %) C_{min} de pibrentasvir : ↑ 129 % (↑ 95 % ↑ 168 %)</p> <p>* Effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de glecaprèvir et pibrentasvir.</p>	<p>La co-administration de REYATAZ et de glecaprèvir/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 glecaprèvir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3)</p>
ANTIPLAQUETTAIRES		
<p>Ticagrèlor</p>	<p>Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.</p>	<p>La co-administration de REYATAZ avec le ticagrèlor n'est pas recommandée du fait d'une augmentation potentielle de l'activité antiplaquettaire du ticagrèlor.</p>
<p>Clopidogrel</p>	<p>Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.</p>	<p>La co-administration avec le clopidogrel n'est pas recommandée du fait d'une diminution potentielle de l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.</p>
<p>Prasugrel</p>	<p>Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le prasugrel est co-administré avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir).</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs de protéase</i> : la co-administration de REYATAZ/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 % ↑ 1 339 %)* *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 de REYATAZ et de l'indinavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i>		
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 de REYATAZ n'est pas supposée altérer significativement la pharmacocinétique de ces médicaments lorsqu'ils sont co-administrés.
Abacavir	La co-administration d'abacavir et de REYATAZ n'est pas supposée modifier significativement l'exposition à l'abacavir.	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Didanosine 200 mg en dose unique (comprimés tamponnés) /stavudine 40 mg en dose unique (atazanavir 400 mg en dose unique)</p>	<p>Administration concomittante 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 %)</p> <p>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 %)</p> <p>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.</p> <p>Aucun effet significatif sur les concentrations de didanosine et de stavudine n'a été observé.</p>	<p>La didanosine doit être prise à jeun, 2 heures après REYATAZ 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 REYATAZ.</p>
<p>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)</p>	<p>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 %)</p> <p>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.</p>	
<p>Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour)</p> <p>300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil</p> <p>Etudes conduites chez des patients infectés par le VIH</p>	<p>ASC d'atazanavir : ↓ 22 % (↓ 35 % ↓ 6 %) * C_{max} d'atazanavir : ↓ 16 % (↓ 30 % ↔ 0 %) * C_{min} d'atazanavir : ↓ 23 % (↓ 43 % ↑ 2 %) *</p> <p>* Dans une analyse combinée de différentes études cliniques, l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg co-administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg (n = 39) était comparé avec l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33).</p> <p>L'efficacité de REYATAZ/ritonavir en association avec le fumarate de 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 fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas connu.</p>	<p>En cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil, il est recommandé de prendre REYATAZ 300 mg associé à 100 mg de ritonavir et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (le tout en une prise par jour avec de la nourriture).</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour) 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil	ASC du fumarate de ténofovir disoproxil : ↑ 37 % (↑ 30 % ↑ 45 %) C _{max} du fumarate de ténofovir disoproxil : ↑ 34 % (↑ 20 % ↑ 51 %) C _{min} du fumarate de ténofovir disoproxil : ↑ 29 % (↑ 21 % ↑ 36 %)	Les patients devront être soumis à une surveillance étroite des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, en particulier des troubles rénaux.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour avec ritonavir 100mg 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'efavirenz et de REYATAZ 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 REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg en une prise par jour le soir sans efavirenz. Cette diminution de la C _{min} d'atazanavir pourrait diminuer l'efficacité de l'atazanavir. Le mécanisme de l'interaction efavirenz/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 100mg 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 REYATAZ 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 REYATAZ n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>		
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.

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

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Voriconazole 200 mg deux fois par jour (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour)</p> <p>Sujets avec au moins un allèle fonctionnel CYP2C19.</p>	<p>ASC du voriconazole : ↓ 33 % (↓ 42 % ↓ 22 %) C_{max} du voriconazole : ↓ 10 % (↓ 22 % ↓ 4 %) C_{min} du voriconazole : ↓ 39 % (↓ 49 % ↓ 28 %)</p> <p>ASC d'atazanavir : ↓ 12 % (↓ 18 % ↓ 5 %) C_{max} d'atazanavir : ↓ 13 % (↓ 20 % ↓ 4 %) C_{min} d'atazanavir : ↓ 20 % (↓ 28 % ↓ 10 %)</p> <p>ASC du ritonavir : ↓ 12 % (↓ 17 % ↓ 7 %) C_{max} du ritonavir : ↓ 9 % (↓ 17 % ↔ 0 %) C_{min} du ritonavir : ↓ 25 % (↓ 35 % ↓ 14 %)</p> <p>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.</p>	<p>La co-administration du voriconazole et de REYATAZ 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).</p> <p>Si possible, on détermine le génotype CYP2C19 d'un patient au moment où le traitement par voriconazole s'avère nécessaire.</p> <p>Par conséquent, si l'association ne peut être évitée, les recommandations suivantes s'imposent selon le statut du CYP2C19 :</p>
<p>Voriconazole 50 mg deux fois par jour (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour)</p> <p>Sujets sans allèle fonctionnel CYP2C19.</p>	<p>ASC du voriconazole : ↑ 561 % (↑ 451 % ↑ 699 %) C_{max} du voriconazole : ↑ 438 % (↑ 355 % ↑ 539 %) C_{min} du voriconazole : ↑ 765 % (↑ 571 % ↑ 1 020 %)</p> <p>ASC d'atazanavir : ↓ 20 % (↓ 35 % ↓ 3 %) C_{max} d'atazanavir : ↓ 19 % (↓ 34 % ↔ 0,2 %) C_{min} d'atazanavir : ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 13 %)</p> <p>ASC du ritonavir : ↓ 11 % (↓ 20 % ↓ 1 %) C_{max} du ritonavir : ↓ 11 % (↓ 24 % ↑ 4 %) C_{min} du ritonavir : ↓ 19 % (↓ 35 % ↑ 1 %)</p> <p>Chez un petit nombre de patients sans allèle fonctionnel CYP2C19, une augmentation significative de l'exposition au voriconazole est attendue.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - chez les patients avec au moins un allèle fonctionnel CYP2C19, une surveillance clinique étroite est recommandée pour détecter 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. <p>La sécurité et l'efficacité sont surveillées quand il n'est pas possible de déterminer le génotype.</p>
<p>Fluconazole 200 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>Les concentrations d'atazanavir et de fluconazole n'ont pas été significativement modifiées quand REYATAZ/ritonavir a été co-administré avec le fluconazole.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le fluconazole et REYATAZ.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Antimycobactériens		
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 % ↑ 1 361 %)** C _{max} de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ↑ 677 % (↑ 513 % ↑ 883 %)** C _{min} de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ↑ 1 045 % (↑ 715 % ↑ 1 510 %)** **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 REYATAZ, 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'uvéïte, 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 REYATAZ.
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 de REYATAZ 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 REYATAZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIPSYCHOTIQUES		
Quétiapine	Du fait de l'inhibition du CYP3A4 par REYATAZ, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.	La co-administration de la quétiapine et de REYATAZ est contre-indiquée car REYATAZ 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 REYATAZ, une augmentation des concentrations de la lurasidone est attendue.	La co-administration de lurasidone et de REYATAZ est contre-indiquée, car elle peut augmenter la toxicité liée à la lurasidone (voir rubrique 4.3).

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
AGENTS ANTIACIDES		
<i>Antagonistes des récepteurs H₂</i>		
Sans ténofovir		
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 fumarate de ténofovir disoproxil , si REYATAZ/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 de REYATAZ 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 fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil)		
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 fumarate de ténofovir disoproxil , si l'association de REYATAZ/ritonavir est co-administrée avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un antagoniste des récepteurs H ₂ , une augmentation de la dose de REYATAZ 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 %)*	
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 au fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg, le tout en une prise unique par jour avec de la nourriture. Comparé à atazanavir 300 mg associé à ritonavir 100 mg <i>sans fumarate de ténofovir disoproxil</i> , 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 .

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Oméprazole 40 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg 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 de REYATAZ 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 de REYATAZ 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).
Oméprazole 20 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour)	Atazanavir (pris le matin) : 1 heures 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 de REYATAZ/ritonavir (400/100 mg une fois par jour) a été espacée de celle de l'oméprazole par un intervalle de 12 heures. Bien 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.	La co-administration de REYATAZ 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 de REYATAZ 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).
<i>Anti-acides</i>		
Antiacides et médicaments contenant des tampons antiacides	Une baisse des concentrations plasmatiques d'atazanavir est possible en cas de co-prescription de REYATAZ avec des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, du fait d'une augmentation du pH gastrique induite par ces médicaments.	REYATAZ 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 REYATAZ et/ou ritonavir.	La co-administration de l'alfuzosine et de REYATAZ est contre- indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTI-COAGULANTS		
<i>Anticoagulants oraux d'action directe (AODs)</i>		
Apixaban Rivaroxaban	<p>Une augmentation des concentrations d'apixaban et du rivaroxaban est possible et peut induire un risque plus élevé de saignement.</p> <p>Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant à la fois du CYP3A4 et de la P-gp.</p> <p>REYATAZ est un inhibiteur du CYP3A4. Le potentiel d'inhibition de la P-gp par REYATAZ n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	<p>La co-administration d'apixaban ou du rivaroxaban et de REYATAZ associé au ritonavir n'est pas recommandée.</p>
Dabigatran	<p>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.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant de la P-gp.</p> <p>Le potentiel d'inhibition de la P-gp par REYATAZ n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	<p>La co-administration du dabigatran et de REYATAZ associé au ritonavir n'est pas recommandée.</p>
Edoxaban	<p>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 REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant de la P-gp.</p> <p>Le potentiel d'inhibition de la P-gp par REYATAZ n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	<p>La prudence s'impose quand l'édoxaban est utilisé avec REYATAZ.</p> <p>Veillez 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.</p>
<i>Antivitamines K</i>		
Warfarine	<p>La co-administration avec REYATAZ peut potentiellement augmenter ou diminuer les concentrations de la warfarine.</p>	<p>Il est recommandé de surveiller étroitement l'International Normalised Ratio (INR) lors du traitement avec REYATAZ, particulièrement en début de traitement.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTIÉPILEPTIQUES		
Carbamazépine	<p>REYATAZ peut augmenter les taux plasmatiques de carbamazépine par inhibition du CYP3A4.</p> <p>En raison de l'effet inducteur de la carbamazépine, une réduction des concentrations de REYATAZ ne peut être exclue.</p>	<p>La carbamazépine doit être utilisée avec précaution en association avec REYATAZ. Si besoin, il convient de mesurer les concentrations sériques de carbamazépine et d'ajuster la posologie en fonction des résultats. Une surveillance étroite de la réponse virologique des patients doit être mise en place.</p>
Phénytoïne, phénobarbital	<p>Le ritonavir peut réduire les taux plasmatiques de phénytoïne et/ou de phénobarbital par induction du CYP2C9 et du CYP2C19.</p> <p>En raison de l'effet inducteur de la phénytoïne / du phénobarbital, une réduction des concentrations de REYATAZ ne peut être exclue.</p>	<p>Le phénobarbital et la phénytoïne doivent être utilisés avec précaution en association avec REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Quand REYATAZ/ritonavir est co-administré avec la phénytoïne ou le phénobarbital, un ajustement posologique de la phénytoïne ou du phénobarbital peut être nécessaire.</p> <p>Une surveillance étroite de la réponse virologique des patients doit être mise en place.</p>
Lamotrigine	<p>La co-administration de la lamotrigine et de REYATAZ/ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la lamotrigine par induction de l'UGT1A4.</p>	<p>La lamotrigine doit être utilisée avec précaution en association avec REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Si besoin, il convient de mesurer les concentrations de lamotrigine et d'ajuster la posologie en fonction des résultats.</p>
ANTICANCEREUX ET IMMUNOSUPPESSEURS		
<i>Anticancéreux</i>		
Apalutamide	<p>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.</p>	<p>La co-administration avec REYATAZ (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.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Encorafénib	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	Éviter la co-administration d'encorafénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) du fait d'une augmentation potentielle de la concentration plasmatique d'encorafénib et du risque subséquent d'événements indésirables graves tels qu'un allongement de l'intervalle QT. Si la co-administration d'encorafénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) est indispensable, modifier la dose d'encorafénib conformément aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'encorafénib concernant la co-administration avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.
Ivosidénib	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	Éviter la co-administration d'ivosidénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) du fait d'une augmentation potentielle de la concentration plasmatique d'ivosidénib et du risque subséquent d'événements indésirables graves tels qu'un allongement de l'intervalle QT. Si la co-administration d'ivosidénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) est indispensable, modifier la dose d'ivosidénib conformément aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ivosidénib concernant la co-administration avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.
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 de REYATAZ avec l'irinotécan, les patients devront être soumis à une surveillance étroite pour des effets indésirables liés à l'irinotécan.
<i>Immunosuppresseurs</i>		
Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus	Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec REYATAZ 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.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES		
<i>Antiarhythmiques</i>		
Amiodarone, Lidocaïne systémique, Quinidine	Les concentrations de ces antiarhythmiques peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec REYATAZ. 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 REYATAZ.	Une vigilance accrue est nécessaire ainsi que, si possible, un suivi des concentrations des antiarhythmiques. L'utilisation concomitante de la quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Inhibiteurs calciques</i>		
Bépridil	REYATAZ 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)	<p>ASC du diltiazem : ↑ 125 % (↑ 109 % ↑ 141 %) C_{max} du diltiazem : ↑ 98 % (↑ 78 % ↑ 119 %) C_{min} du diltiazem : ↑ 142 % (↑ 114 % ↑ 173 %)</p> <p>ASC du désacétyl-diltiazem : ↑ 165 % (↑ 145 % ↑ 187 %) C_{max} du désacétyl-diltiazem : ↑ 172 % (↑ 144 % ↑ 203 %) C_{min} du désacétyl-diltiazem : ↑ 121 % (↑ 102 % ↑ 142 %)</p> <p>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 REYATAZ /ritonavir n'a pas été étudiée.</p> <p>Le mécanisme de l'interaction diltiazem/atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A4.</p>	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 REYATAZ du fait d'une inhibition du CYP3A4.	Une vigilance est nécessaire lorsque le vérapamil est co-administré au REYATAZ.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
CORTICOSTEROIDES		
<p>Dexaméthasone et autres corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues)</p>	<p>La co-administration avec la dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes inducteurs du CYP3A peut entraîner une perte d'effet thérapeutique de REYATAZ et le développement d'une résistance à l'atazanavir et/ou au ritonavir. Des corticostéroïdes alternatifs doivent être envisagés.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Propionate de fluticasone intranasal 50 µg 4 fois par jour pendant 7 jours (ritonavir gélules 100 mg deux fois par jour)</p> <p>et</p> <p>Corticostéroïdes inhalés/intranasaux</p>	<p>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.</p> <p>L'utilisation concomitante de REYATAZ (avec ou sans ritonavir) et d'autres corticostéroïdes inhalés/intranasaux produit probablement les mêmes effets.</p>	<p>La co-administration concomitante de REYATAZ/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 béclo méthasone) 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.</p> <p>L'utilisation concomitante de corticostéroïdes inhalés/intranasaux et de REYATAZ (avec ou sans ritonavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes inhalés/intranasaux. À utiliser avec précaution. Envisager des solutions alternatives aux corticostéroïdes inhalés/intranasaux, notamment en cas d'utilisation à long terme.</p>
DYFONCTIONNEMENT ERECTILE		
<i>Inhibiteurs des PDE5</i>		
<p>Sildénafil, tadalafil, vardénafil</p>	<p>Le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont métabolisés par le CYP3A4. La co-administration de REYATAZ 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.</p>	<p>Les patients doivent être informés de ces éventuels effets indésirables lors de l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5 avec REYATAZ (voir rubrique 4.4). Voir aussi HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE dans ce tableau pour d'autres informations concernant la co-administration de REYATAZ avec le sildénafil.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'HORMONE DE LIBÉRATION 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 REYATAZ (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 mg une fois par jour avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) doit être limitée à 6 mois.
INHIBITEURS DES KINASES		
Fostamatinib	Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	L'utilisation concomitante de fostamatinib avec REYATAZ (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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	La co-administration de REYATAZ 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 de REYATAZ avec des produits contenant du millepertuis est contre-indiquée.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
Ethinylestradiol 25 µg + norgestimate (atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100mg une fois par jour)	<p>ASC de l'éthinylestradiol : ↓ 19 % (↓ 25 % ↓ 13 %) C_{max} de l'éthinylestradiol : ↓ 16 % (↓ 26 % ↓ 5 %) C_{min} de l'éthinylestradiol : ↓ 37 % (↓ 45 % ↓ 29 %)</p> <p>ASC du norgestimate : ↑ 85 % (↑ 67 % ↑ 105 %) C_{max} du norgestimate : ↑ 68 % (↑ 51 % ↑ 88 %) C_{min} du norgestimate : ↑ 102 % (↑ 77 % ↑ 131 %)</p> <p>Tandis que la concentration d'éthinylestradiol 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'éthinylestradiol liée à l'effet inducteur de ritonavir.</p> <p>L'augmentation de l'exposition au progestatif peut induire des effets indésirables (par exemple, résistance de l'insuline, dyslipidémie, acné et boutons) et, en conséquence, affecter l'observance.</p>	<p>Si un contraceptif oral est administré avec REYATAZ/ritonavir, il est recommandé que le contraceptif oral contienne au moins 30 µg d'éthinylestradiol. De plus, le patient sera averti de la nécessité d'une observance stricte de ce schéma posologique contraceptif. La co-administration de REYATAZ/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.</p>
Ethinylestradiol 35 µg + noréthindrone (atazanavir 400 mg une fois par jour)	<p>ASC de l'éthinylestradiol : ↑ 48 % (↑ 31 % ↑ 68 %) C_{max} de l'éthinylestradiol : ↑ 15 % (↓ 1 % ↑ 32 %) C_{min} de l'éthinylestradiol : ↑ 91 % (↑ 57 % ↑ 133 %)</p> <p>ASC du noréthindrone : ↑ 110 % (↑ 68 % ↑ 162 %) C_{max} du noréthindrone : ↑ 67 % (↑ 42 % ↑ 196 %) C_{min} de noréthindrone : ↑ 262 % (↑ 157 % ↑ 409 %)</p> <p>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.</p>	
AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES		
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>		
Simvastatine Lovastatine	<p>La simvastatine et la lovastatine sont principalement métabolisées par le CYP3A4 et l'administration conjointe au REYATAZ peut entraîner une augmentation de leurs concentrations.</p>	<p>La co-administration de la simvastatine ou de la lovastatine avec REYATAZ est contre-indiquée compte tenu du risque accru de myopathie, incluant les rhabdomyolyses (voir rubrique 4.3).</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
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 REYATAZ 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.
<i>Autres agents modifiant les lipides</i>		
Lomitapide	Le métabolisme du lomitapide dépend fortement du CYP3A4 et la co-administration avec REYATAZ associé au ritonavir peut entraîner une augmentation des concentrations.	La co-administration de lomitapide et de REYATAZ 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		
Salmétérol	La co-administration avec REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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) 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 du REYATAZ au vu de ces données.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si la méthadone est co-administrée avec REYATAZ.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE		
<i>Inhibiteurs de la PDE5</i>		
Sildénafil	<p>La co-administration avec REYATAZ 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.</p> <p>Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.</p>	<p>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 REYATAZ. Le sildénafil, quand il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).</p>
SEDATIFS		
<i>Benzodiazépines</i>		
Midazolam Triazolam	<p>Le midazolam et le triazolam sont très largement métabolisés par le CYP3A4. La co-administration avec REYATAZ peut entraîner une augmentation importante de la concentration de ces benzodiazépines. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite sur la co-administration de REYATAZ 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.</p>	<p>La co-administration de REYATAZ 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 de REYATAZ avec le midazolam administré par voie parentérale. En cas de co-administration de REYATAZ/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.</p>

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, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, les inhibiteurs de la pompe à protons, et la buprénorphine qui n'est pas recommandée.
- 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 REYATAZ sans ritonavir peut modifier les concentrations d'apixaban, de dabigatran ou de rivaroxaban
 - la co-administration de voriconazole et de REYATAZ sans ritonavir peut modifier les concentrations d'atazanavir
 - la co-administration de fluticasone et de REYATAZ sans ritonavir peut augmenter les concentrations de fluticasone comparé à la fluticasone donnée seule,

- si une contraception orale est co-administrée avec REYATAZ sans ritonavir, il est recommandé qu'elle ne contienne pas plus de 30 µg d'éthinylestradiol
- 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 1 000 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 REYATAZ 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, REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg et 13 femmes sur 21 (62 %) recevant REYATAZ/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 REYATAZ) 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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg et quatre nourrissons sur 20 (20 %) nés de femmes traitées par REYATAZ/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 de REYATAZ 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 oestral 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 REYATAZ (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité de REYATAZ en association avec d'autres médicaments antirétroviraux a été évaluée au cours d'essais cliniques contrôlés chez 1 806 patients adultes recevant REYATAZ 400 mg une fois par jour (1 151 patients, sur une durée médiane de 52 semaines, et sur une durée maximale de 152 semaines) ou REYATAZ 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 REYATAZ 400 mg une fois par jour et ceux recevant REYATAZ 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 REYATAZ associé au ritonavir.

Parmi les patients recevant REYATAZ 400 mg une fois par jour ou REYATAZ 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, les seuls effets indésirables toutes sévérités confondus fréquemment rapportés avec au moins un lien possible avec le traitement par REYATAZ et un ou plusieurs INTI étaient : nausée (20 %), diarrhée (10 %), et ictère (13 %). Chez les patients recevant REYATAZ 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 REYATAZ 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<i>Affections du système immunitaire :</i>	peu fréquents : hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	peu fréquents : perte de poids, prise de poids, anorexie, augmentation de l'appétit
<i>Affections psychiatriques :</i>	peu fréquents : dépression, désorientation, anxiété, insomnie, troubles du sommeil, rêves anormaux
<i>Affections du système nerveux :</i>	fréquents : maux de tête ; peu fréquents : neuropathies périphériques, syncope, amnésie, vertiges, somnolence, dysgueusie
<i>Affections oculaires :</i>	fréquents : ictère oculaire
<i>Affections cardiaques</i>	Peu fréquents : torsades de pointe ^a rares : allongement de l'intervalle QT ^a , oedème, palpitation
<i>Affections vasculaires :</i>	peu fréquents : hypertension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	peu fréquents : dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	fréquents : vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie ; peu fréquents : pancréatite, gastrite, distension abdominale ; aphtes buccaux, flatulence, sécheresse buccale

<i>Affections hépatobiliaires :</i>	fréquents : jaunisse ; peu fréquents : hépatite, cholélithiase ^a , choléstase ^a ; rares : hépatosplénomégalie, cholécystite ^a
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	fréquent : rash ; peu fréquent : érythème multiforme ^{a,b} , éruptions cutanées toxiques ^{a,b} , syndrome d'hypersensibilité (syndrome DRESS) ^{a,b} , angioedème ^a , urticaire, alopecie, prurit ; rare : syndrome de Stevens-Johnson ^{a,b} , éruption cutanée vésiculo-bulleuse, eczéma, vasodilatation.
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	peu fréquents : atrophie musculaire, arthralgie, myalgie ; rares : myopathie
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>	peu fréquents : néphrolithiase ^a , hématurie, protéinurie, pollakiurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale chronique ^a ; rares : douleur rénale
<i>Affections des organes de reproduction et du sein :</i>	peu fréquents : gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	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 REYATAZ lors des essais cliniques randomisés et contrôlés et d'autres essais cliniques disponibles (n = 2 321).

^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 autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite autoimmune) 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 REYATAZ.

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 REYATAZ (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée, chez les patients recevant un traitement contenant REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ

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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ était l'élévation de la bilirubine totale ($\geq 2,6$ 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 REYATAZ 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 REYATAZ poudre orale étaient une élévation de la bilirubine totale ($\geq 2,6$ 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 1 151 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 REYATAZ 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 - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience d'un surdosage aigu de REYATAZ chez l'homme est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 1.200 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 de REYATAZ 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 REYATAZ. 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. PROPRIÉTÉS 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 \geq 400 copies/mL).

La substitution M184I/V a émergé respectivement chez 5/26 des patients en échec virologique sous REYATAZ/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 géotypes appariés classés comme échecs virologiques (ARN VIH \geq 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 PhenoSence™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Aucune des nouvelles substitutions (voir Tableau 4) n'est spécifique à l'atazanavir et peut refléter la ré-émergence 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 REYATAZ/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 fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (300 mg/200 mg comprimés une fois par jour), chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. L'efficacité de REYATAZ + 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	REYATAZ/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 protocole ^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)
\geq 100,000 copies/mL	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)

Paramètres	REYATAZ/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	
	Taux de CD4 < 50 cellules/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (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, log₁₀ 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/mm³				
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/mm³				
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/mm³ (intervalle : 2 à 810 cellules/mm³) et la valeur initiale des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 était de 4,94 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,6 à 5,88 log₁₀ copies/mL).

^b REYATAZ/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 300 mg/200 mg comprimés une fois par jour).

^c Lopinavir/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 300 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 évaluable.

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 de REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg une fois par jour et deux INTIs, le traitement par REYATAZ 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 du REYATAZ + 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 REYATAZ non boosté et deux INTIs comparativement à 75 % sous REYATAZ + ritonavir et deux INTIs.

Onze sujets (13 %) dans le bras REYATAZ non boosté et 6 (7 %) dans le bras REYATAZ + ritonavir, ont présenté un rebond virologique. Quatre sujets dans le bras REYATAZ non boosté et 2 dans le bras REYATAZ + 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 REYATAZ non boosté et 1 sujet dans le bras REYATAZ + ritonavir.

Il y a eu moins d'arrêts de traitement dans le bras REYATAZ non boosté (1 vs 4 sujets dans le bras REYATAZ + ritonavir). Il y a eu moins d'hyperbilirubinémie et de jaunisse dans le bras REYATAZ non boosté comparé au bras REYATAZ + 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 REYATAZ/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) et REYATAZ/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 fumarate de

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 REYATAZ + 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, I54, 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, log₁₀ 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/mm³						
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/mm³ (intervalle : 14 à 1 543 cellules/mm³) et les valeurs initiales des taux d'ARN-VIH-1 étaient de 4,4 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,6 à 5,88 log₁₀ copies/mL).

^b ATV/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 300 mg/200 mg en comprimés une fois par jour).

^c LPV/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 300 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 REYATAZ+ 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 log₁₀ 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

REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 de REYATAZ + 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 de REYATAZ 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/mm³ (intervalle : de 2 à 800 cellules/mm³) et les valeurs initiales des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 étaient de 4,67 log₁₀ copies/mL (intervalle : de 3,70 à 5,00 log₁₀ copies/mL). Pour les patients pédiatriques prétraités, les valeurs initiales moyennes des taux de CD4 étaient de 522 cellules/mm³ (intervalle : de 100 à 1 157 cellules/mm³) et les valeurs initiales des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 étaient de 4,09 log₁₀ copies/mL (intervalle : de 3,28 à 5,00 log₁₀ 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 REYATAZ Gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n = 16	Prétraités REYATAZ 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/mm³		
Tous les patients	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)

Paramètres	Naïfs de traitement REYATAZ Gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n = 16	Prétraités REYATAZ Gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n = 25
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 évaluable.

^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 de REYATAZ 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 4 466 (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 de REYATAZ 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 2 298 (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 de REYATAZ et de ritonavir avec de la nourriture optimise la biodisponibilité de l'atazanavir. La co-administration d'une dose unique de 300 mg de REYATAZ 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 de REYATAZ 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, REYATAZ 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 1.000 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.

Métabolisme : 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 glycoconjuguée. 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 de REYATAZ associé au ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'administration de REYATAZ (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. REYATAZ (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).

Âge/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 REYATAZ 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

Paramètre pharmacocinétique	Atazanavir 300 mg avec ritonavir 100 mg		
	2ème trimestre (n = 9)	3ème trimestre (n = 20)	post-partum ^a (n = 36)
C _{max} ng/mL Moyenne géométrique (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
ASC ng•h/mL Moyenne géométrique (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C _{min} ng/mL ^b Moyenne géométrique (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (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 précliniques

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 minimales à modérées de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques, la vacuolisation et l'hypertrophie hépatocellulaire, aussi bien qu'une nécrose uni-cellulaire 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 uni-cellulaire 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 minimale 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 µM) 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 oestral 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 moëlle 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 carcinogénèse 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 uni-cellulaire 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

REYATAZ 100 mg gélules

Contenu de la gélule : crospovidone, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171)

Encre bleu contenant : laque, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium et indigotine (E132)

Encre blanche contenant : gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde d'ammonium, propylène glycol et siméthicone

REYATAZ 150 mg gélules

Contenu de la gélule : crospovidone, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171)

Encre bleu contenant : laque, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium et indigotine (E132)

Encre blanche contenant : gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde d'ammonium, propylène glycol et siméthicone

REYATAZ 200 mg gélules

Contenu de la gélule : crospovidone, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171)

Encre blanche contenant : gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde d'ammonium, propylène glycol et siméthicone

REYATAZ 300 mg gélules

Contenu de la gélule : crosprovidone, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, indigotine (E132) et dioxyde de titane (E171)

Encre blanche contenant : gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde d'ammonium, propylène glycol et siméthicone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

REYATAZ 100 mg gélules

Chaque étui contient un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé par un bouchon sécurisé en polypropylène. Chaque flacon contient 60 gélules.

Chaque étui contient 60 x1 gélules, 10 plaquettes thermoformées Aluminium/Aluminium de 6 x1 gélules prédécoupées pour délivrance à l'unité.

REYATAZ 150 mg gélules

Chaque étui contient un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé par un bouchon sécurisé en polypropylène. Chaque flacon contient 60 gélules.

Chaque étui contient 60 x1 gélules, 10 plaquettes thermoformées Aluminium/Aluminium de 6 x1 gélules prédécoupées pour délivrance à l'unité.

REYATAZ 200 mg gélules

Chaque étui contient un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) ou trois flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé(s) par un bouchon sécurisé en polypropylène. Chaque flacon contient 60 gélules.

Chaque étui contient 60 x1 gélules, 10 plaquettes thermoformées Aluminium/Aluminium de 6 x1 gélules prédécoupées pour délivrance à l'unité.

REYATAZ 300 mg gélules

Chaque étui contient un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) ou trois flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé(s) par un bouchon sécurisé en polypropylène. Chaque flacon contient 30 gélules.

Chaque étui contient 30 x1 gélules, 5 plaquettes thermoformées Aluminium/Aluminium de 6 x1 gélules prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/267/001-006 ; 008-011

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

Date de première autorisation : 02 mars 2004

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 06 février 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 50 mg poudre orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet de 1,5 g de poudre orale contient 50 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire : 63 mg d'aspartame ; 1 305,15 mg de saccharose par sachet (1,5 g de poudre orale).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale

Poudre blanc cassé à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

REYATAZ poudre orale, 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 les patients pédiatriques âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg (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 multi résistantes aux inhibiteurs de protéase (≥ 4 mutations). Le choix d'un traitement par REYATAZ 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

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

Les doses de poudre orale d'atazanavir et de ritonavir pour les patients pédiatriques sont basées sur le poids corporel comme indiqué dans le tableau 1. REYATAZ poudre orale doit être pris avec le ritonavir et avec de la nourriture.

Tableau 1 : Dose de REYATAZ poudre orale avec le ritonavir chez les patients pédiatriques^a (âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg)

Poids corporel (kg)	Dose de REYATAZ une fois par jour	Dose de ritonavir une fois par jour
de 5 à moins de 15	200 mg (4 sachets ^b)	80 mg ^c
de 15 à moins de 35	250 mg (5 sachets ^b)	80 mg ^c
au moins 35	300 mg (6 sachets ^b)	100 mg ^d

^a Les mêmes recommandations concernant le moment de prise et les doses maximales d'inhibiteurs de la pompe à protons et d'antagonistes des récepteurs H₂ pris concomitamment chez les adultes s'appliquent également aux patients pédiatriques (voir rubrique 4.5).

^b Chaque sachet contient 50 mg d'atazanavir.

^c Ritonavir solution buvable.

^d Ritonavir solution buvable ou capsule/comprimé.

REYATAZ gélules est disponible pour les patients pédiatriques âgés d'au moins 6 ans qui pèsent au moins 15 kg et qui sont capables d'avaler des gélules (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de REYATAZ gélules). Le passage de REYATAZ poudre orale à REYATAZ 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 de REYATAZ gélules).

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Grossesse et période du post-partum

Pendant les second et troisième trimestres de la grossesse :

REYATAZ 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 H₂).

- si l'administration de ténofovir disoproxil ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ s'avère nécessaire, une augmentation de la dose de REYATAZ 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 REYATAZ associé au ritonavir chez les patientes enceintes recevant à la fois du ténofovir disoproxil et un antagoniste des récepteurs H₂.

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)

REYATAZ 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.

REYATAZ poudre orale doit être prise/donnée avec de la nourriture (ex : compote de pommes ou yaourt) ou des boissons (ex : lait, préparation pour nourrissons ou de l'eau) pour les nourrissons qui peuvent boire dans une tasse. Pour les jeunes enfants (âgés de moins de 6 mois) qui ne peuvent pas manger de la nourriture solide ou boire dans une tasse, REYATAZ poudre orale doit être mélangée avec les préparations pour nourrissons et donnée en utilisant une seringue orale, qui peut être obtenue auprès d'un pharmacien. L'administration de REYATAZ et d'une préparation pour nourrissons à l'aide d'un biberon n'est pas recommandée car la dose complète peut ne pas être délivrée.

Pour plus de détails sur la préparation et l'administration de REYATAZ poudre orale et Instructions pour l'utilisation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Association avec la rifampicine avec une faible dose de ritovanir (voir rubrique 4.5).

Association avec le sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase 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, alfuzosine, astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, lurasidone, 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 glecaprévir/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 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La co-administration de REYATAZ 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'efavirenz. Dans ce cas, une surveillance clinique étroite est justifiée (voir rubrique 4.5.).

Patients avec pathologies coexistantes

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 REYATAZ 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 pré-existant, 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, REYATAZ 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 REYATAZ 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), REYATAZ doit être utilisé avec précaution et seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 5.1). REYATAZ 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 pré-existants (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 REYATAZ (avec ou sans ritonavir) induisait moins de dyslipidémies que les traitements comparateurs.

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 REYATAZ (voir rubrique 4.8). Des élévations des transaminases hépatiques associées à des élévations de la bilirubine, chez les patients recevant REYATAZ, doivent faire l'objet d'une recherche d'autres étiologies. Un traitement antirétroviral alternatif à REYATAZ 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 de REYATAZ et d'indinavir n'ont pas été étudiées et la co-administration de ces deux médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Cholélithiase

Des cholélithiases ont été rapportées chez des patients recevant REYATAZ (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 REYATAZ (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 aiguë 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 autoimmunes (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 (rashes) sont habituellement des éruptions maculo-papuleuses légères à modérées survenant au cours des trois premières semaines de traitement par REYATAZ.

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 REYATAZ. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent être étroitement suivis en cas d'apparition de réactions cutanées. REYATAZ 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 de REYATAZ, le patient ne doit pas reprendre REYATAZ.

Interactions avec d'autres médicaments

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

La co-administration de REYATAZ avec la névirapine ou l'efavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

L'atazanavir est principalement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration de REYATAZ 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 REYATAZ avec une faible dose de ritonavir. La co-administration de REYATAZ 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 REYATAZ 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 de REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir peut entraîner une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol. La co-administration du salmétérol et de REYATAZ 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 de REYATAZ avec les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de REYATAZ avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée, associée à une augmentation de la posologie de REYATAZ 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 de REYATAZ 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), REYATAZ 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

Phénylcétonurie

REYATAZ poudre orale contient de l'aspartame comme édulcorant. L'aspartame est une source de phénylalanine et, par conséquent, peut ne pas être approprié pour les personnes souffrant de phénylcétonurie.

Population diabétique

REYATAZ poudre orale contient 1 305,15 mg de saccharose par sachet. Pour la posologie pédiatrique recommandée, REYATAZ poudre orale contient 3 915,45 mg de saccharose par 150 mg d'atazanavir, 5 220,60 mg de saccharose par 200 mg d'atazanavir, 6 525,75 mg de saccharose par 250 mg d'atazanavir et 7 830,90 mg de saccharose par 300 mg d'atazanavir. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints de diabète sucré. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Lorsque REYATAZ 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 de REYATAZ et de ritonavir.

L'atazanavir est métabolisé au niveau du foie par le CYP3A4. Il inhibe le CYP3A4. Par conséquent, REYATAZ associé au ritonavir est contre-indiqué avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont un indice thérapeutique étroit : quetiapine, 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 de REYATAZ 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 REYATAZ avec la combinaison de dose fixe de glecaprévir/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 glecaprévir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3).

Autres interactions

Les interactions entre l'atazanavir/ritonavir et les inhibiteurs de la protéase, les antirétroviraux autres que les inhibiteurs de la protéase, 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.

Tableau 2 : Interactions entre REYATAZ et les autres médicaments

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTIVIRAUX ANTI-VHC		
Grazoprévir 200 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)	<p>ASC d'atazanavir : ↑ 43 % (↑ 30 % ↑ 57 %)</p> <p>C_{max} d'atazanavir : ↑ 12 % (↑ 1 % ↑ 24 %)</p> <p>C_{min} d'atazanavir : ↑ 23 % (↑ 13 % ↑ 134 %)</p> <p>ASC du grazoprévir : ↑ 958 % (↑ 678 % ↑ 1 339 %)</p> <p>C_{max} du grazoprévir : ↑ 524 % (↑ 342 % ↑ 781 %)</p> <p>C_{min} du grazoprévir : ↑ 1 064 % (↑ 696 % ↑ 1 602 %)</p> <p>Les concentrations de grazoprévir étaient fortement augmentées lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir.</p>	L'administration concomitante de REYATAZ 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).

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Elbasvir 50 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>ASC d'atazanavir : ↑ 7 % (↓ 2 % ↑ 17 %) C_{max} d'atazanavir : ↑ 2 % (↓ 4 % ↑ 8 %) C_{min} d'atazanavir : ↑ 15 % (↑ 2 % ↑ 29 %)</p> <p>ASC d'elbasvir : ↑ 376 % (↑ 307 % ↑ 456 %) C_{max} d'elbasvir : ↑ 315 % (↑ 246 % ↑ 397 %) C_{min} d'elbasvir : ↑ 545 % (↑ 451 % ↑ 654 %)</p> <p>Les concentrations d'elbasvir étaient augmentées lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir.</p>	
<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprèvir 100 mg en dose unique* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>ASC de Sofosbuvir ↑ 40 % (↑ 25 % ↑ 57 %) C_{max} du Sofosbuvir : ↑ 29 % (↑ 9 % ↑ 52 %)</p> <p>ASC de velpatasvir : ↑ 93 % (↑ 58 % ↑ 136 %) C_{max} du velpatasvir : ↑ 29 % (↑ 7 % ↑ 56 %)</p> <p>ASC du voxilaprèvir : ↑ 331 % (↑ 276 % ↑ 393 %) C_{max} de voxilaprèvir : ↑ 342 % (↑ 265 % ↑ 435 %)</p> <p>* Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %</p> <p>L'effet sur l'exposition à l'atazanavir et au ritonavir n'a pas été étudié. Attendu : ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Le mécanisme de l'interaction entre REYATAZ/ritonavir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir consiste en une inhibition de l'OATP1B, de la P-gp, et du CYP3A.</p>	<p>La co-administration de REYATAZ et de produits contenant du voxilaprèvir devrait augmenter la concentration de voxilaprèvir. La co-administration de REYATAZ et de traitements contenant du voxilaprèvir n'est pas recommandée.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Glecaprévir 300 mg / pibrentasvir 120 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour*)	ASC de glecaprévir : ↑ 553 % (↑ 424 % ↑ 714 %) C _{max} de glecaprévir ↑ 306 % (↑ 215 % ↑ 423 %) C _{min} de glecaprévir ↑ 1 330 % (↑ 885 % ↑ 1 970 %) 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 glecaprévir et pibrentasvir.	La co-administration de REYATAZ et de glecaprévir/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 glecaprévir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3)
ANTIPLAQUETTAIRES		
Ticagrélor	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	La co-administration de REYATAZ 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 REYATAZ (avec ou sans ritonavir).
Antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs de protéase</i> : la co-administration de REYATAZ/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 % ↑ 1 339 %)* *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.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Indinavir	L'indinavir est associé à une hyperbilirubinémie indirecte non conjuguée due à l'inhibition de l'UGT.	La co-administration de REYATAZ/ritonavir et de l'indinavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i>		
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 de REYATAZ n'est pas supposée altérer significativement la pharmacocinétique de ces médicaments lorsqu'ils sont co-administrés.
Abacavir	La co-administration d'abacavir et de REYATAZ 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)	<p>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 %)</p> <p>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 %)</p> <p>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.</p> <p>Aucun effet significatif sur les concentrations de didanosine et de stavudine n'a été observé.</p>	La didanosine doit être prise à jeun, 2 heures après REYATAZ 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 REYATAZ.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>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)</p>	<p>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 %)</p> <p>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.</p>	
<p>Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour)</p> <p>300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil</p> <p>Etudes conduites chez des patients infectés par le VIH</p>	<p>ASC d'atazanavir : ↓ 22 % (↓ 35 % ↓ 6 %)* C_{max} d'atazanavir : ↓ 16 % (↓ 30 % ↔ 0 %)* C_{min} d'atazanavir : ↓ 23 % (↓ 43 % ↑ 2 %)*</p> <p>*Dans une analyse combinée de différentes études cliniques, l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg co-administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg (n = 39) était comparé avec l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33).</p> <p>L'efficacité de REYATAZ/ritonavir en association avec le fumarate de 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 fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas connu.</p>	<p>En cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil, il est recommandé de prendre REYATAZ 300 mg associé au ritonavir 100 mg et au fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg (le tout en une prise par jour avec de la nourriture).</p>
<p>Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour)</p> <p>300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil</p>	<p>ASC du fumarate de ténofovir disoproxil : ↑ 37 % (↑ 30 % ↑ 45 %) C_{max} du fumarate de ténofovir disoproxil : ↑ 34 % (↑ 20 % ↑ 51 %) C_{min} du fumarate de ténofovir disoproxil : ↑ 29 % (↑ 21 % ↑ 36 %)</p>	<p>Les patients devront être soumis à une surveillance étroite des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, en particulier des troubles rénaux.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour avec ritonavir 100mg 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'efavirenz et de REYATAZ 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 REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg en une prise par jour le soir sans efavirenz. 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 100mg 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 REYATAZ 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 REYATAZ n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>		
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.

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

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Voriconazole 200 mg deux fois par jour (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour)</p> <p>Sujets avec au moins un allèle fonctionnel CYP2C19.</p>	<p>ASC du voriconazole : ↓ 33 % (↓ 42 % ↓ 22 %) C_{max} du voriconazole : ↓ 10 % (↓ 22 % ↓ 4 %) C_{min} du voriconazole : ↓ 39 % (↓ 49 % ↓ 28 %)</p> <p>ASC d'atazanavir : ↓ 12 % (↓ 18 % ↓ 5 %) C_{max} d'atazanavir : ↓ 13 % (↓ 20 % ↓ 4 %) C_{min} d'atazanavir : ↓ 20 % (↓ 28 % ↓ 10 %)</p> <p>ASC du ritonavir : ↓ 12 % (↓ 17 % ↓ 7 %) C_{max} du ritonavir : ↓ 9 % (↓ 17 % ↔ 0 %) C_{min} du ritonavir : ↓ 25 % (↓ 35 % ↓ 14 %)</p> <p>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.</p>	<p>La co-administration du voriconazole et de REYATAZ 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).</p> <p>Si possible, on détermine le génotype CYP2C19 d'un patient au moment où le traitement par voriconazole s'avère nécessaire.</p> <p>Par conséquent, si l'association ne peut être évitée, les recommandations suivantes s'imposent selon le statut du CYP2C19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>La sécurité et l'efficacité sont surveillées quand il n'est pas possible de déterminer le génotype.</p>
<p>Voriconazole 50 mg deux fois par jour (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour)</p> <p>Sujets sans allèle fonctionnel CYP2C19.</p>	<p>ASC du voriconazole : ↑ 561 % (↑ 451 % ↑ 699 %) C_{max} du voriconazole : ↑ 438 % (↑ 355 % ↑ 539 %) C_{min} du voriconazole : ↑ 765 % (↑ 571 % ↑ 1 020 %)</p> <p>ASC d'atazanavir : ↓ 20 % (↓ 35 % ↓ 3 %) C_{max} d'atazanavir : ↓ 19 % (↓ 34 % ↔ 0,2 %) C_{min} d'atazanavir : ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 13 %)</p> <p>ASC du ritonavir : ↓ 11 % (↓ 20 % ↓ 1 %) C_{max} du ritonavir : ↓ 11 % (↓ 24 % ↑ 4 %) C_{min} du ritonavir : ↓ 19 % (↓ 35 % ↑ 1 %)</p> <p>Chez un petit nombre de patients sans allèle fonctionnel CYP2C19, une augmentation significative de l'exposition au voriconazole est attendue.</p>	<p>La sécurité et l'efficacité sont surveillées quand il n'est pas possible de déterminer le génotype.</p>
<p>Fluconazole 200 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>Les concentrations d'atazanavir et de fluconazole n'ont pas été significativement modifiées quand REYATAZ/ritonavir a été co-administré avec le fluconazole.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le fluconazole et REYATAZ.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Antimycobactériens		
<p>Rifabutine 150 mg deux fois par semaine (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>ASC de la rifabutine : ↑ 48 % (↑ 19 % ↑ 84 %)** C_{max} de la rifabutine : ↑ 149 % (↑ 103 % ↑ 206 %)** C_{min} de la rifabutine : ↑ 40 % (↑ 5 % ↑ 87 %)**</p> <p>ASC de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ↑ 990 % (↑ 714 % ↑ 1 361 %)** C_{max} de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ↑ 677 % (↑ 513 % ↑ 883 %)** C_{min} de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ↑ 1 045 % (↑ 715 % ↑ 1 510 %)**</p> <p>**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 %).</p> <p>Lors des précédentes études, la pharmacocinétique de l'atazanavir n'a pas été altérée par la rifabutine.</p>	<p>Lorsque la rifabutine est administrée avec REYATAZ, 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'uvéïte, 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 REYATAZ.</p>
<p>Rifampicine</p>	<p>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 de REYATAZ 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.</p>	<p>La co-administration de la rifampicine et de REYATAZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
ANTIPSYCHOTIQUES		
<p>Quétiapine</p>	<p>Du fait de l'inhibition du CYP3A4 par REYATAZ, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.</p>	<p>La co-administration de la quétiapine et de REYATAZ est contre-indiquée car REYATAZ peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Une augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine peut conduire à un coma (voir rubrique 4.3).</p>
<p>Lurasidone</p>	<p>Du fait de l'inhibition du CYP3A4 par Reyataz, une augmentation des concentrations de la lurasidone est attendue.</p>	<p>La co-administration de lurasidone et de REYATAZ est contre-indiquée, car elle peut augmenter la toxicité liée à la lurasidone (voir rubrique 4.3).</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
AGENTS ANTIACIDES		
<i>Antagonistes des récepteurs H₂</i>		
Sans ténofovir		
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 , si REYATAZ/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 de REYATAZ 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 fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil)		
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 fumarate de ténofovir disoproxil , si l'association de REYATAZ/ritonavir est co-administrée avec du fumarate de ténofovir disoproxil et un antagoniste des récepteurs H ₂ , une augmentation de la dose de REYATAZ 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 %)*	
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 %)*	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
	<p>*Comparé à atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour et au fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg, le tout en une prise unique par jour avec de la nourriture. Comparé à atazanavir 300 mg associé à ritonavir 100 mg <i>sans fumarate de ténofovir disoproxil</i>, il est attendu une diminution supplémentaire d'environ 20 % des concentrations d'atazanavir.</p> <p>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 H₂.</p>	
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
<p>Oméprazole 40 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour)</p>	<p>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 %)</p>	<p>La co-administration de REYATAZ 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 de REYATAZ 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).</p>
<p>Oméprazole 20 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour)</p>	<p>Atazanavir (pris le matin) : 1 heures après l'oméprazole ASC d'atazanavir : ↓ 30 % (↓ 43 % ↓ 14 %)* C_{max} d'atazanavir : ↓ 31 % (↓ 42 % ↓ 17 %)* C_{min} d'atazanavir : ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 12 %)*</p> <p>*Comparé à l'atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour.</p> <p>La diminution d'ASC, C_{max} et C_{min} n'a pas été compensée quand la prise d'une dose augmentée de REYATAZ/ritonavir (400/100 mg une fois par jour) a été espacée de celle de l'oméprazole par un intervalle de 12 heures. Bien 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.</p>	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Anti-acides</i>		
Antiacides et médicaments contenant des tampons antiacides	Une baisse des concentrations plasmatiques d'atazanavir est possible si des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, sont administrés avec REYATAZ, du fait d'une augmentation du pH gastrique induite par ces médicaments.	REYATAZ 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 REYATAZ et/ou le ritonavir.	La co-administration de l'alfuzosine et de REYATAZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
ANTI-COAGULANTS		
<i>Anticoagulants oraux d'action directe (AOD)</i>		
Apixaban Rivaroxaban	<p>Une augmentation des concentrations d'apixaban et du rivaroxaban est possible et peut induire un risque plus élevé de saignement.</p> <p>Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant à la fois du CYP3A4 et de la P-gp.</p> <p>REYATAZ est un inhibiteur du CYP3A4. Le potentiel d'inhibition de la P-gp par REYATAZ n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	La co-administration d'apixaban ou du rivaroxaban et de REYATAZ associé au ritonavir n'est pas recommandée.
Dabigatran	<p>Une augmentation des concentrations du dabigatran est possible et peut induire un risque plus élevé de saignement. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition de la P-gp.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant de la P-gp.</p> <p>Le potentiel d'inhibition de la P-gp par REYATAZ n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	La co-administration du dabigatran et de REYATAZ associé au ritonavir n'est pas recommandée.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Edoxaban	<p>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 REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant de la P-gp.</p> <p>Le potentiel d'inhibition de la P-gp par REYATAZ n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	<p>La prudence s'impose quand l'édoxaban est utilisé avec REYATAZ.</p> <p>Veillez vous référer aux rubriques 4.2 et 4.5 du RCP de l'édoxaban pour connaître les recommandations posologiques de l'édoxaban en cas de co-administration avec des inhibiteurs de la P-gp.</p>
<i>Antivitamines K</i>		
Warfarine	La co-administration avec REYATAZ peut augmenter ou diminuer les concentrations de warfarine.	Il est recommandé de surveiller étroitement l'INR (International Normalised Ratio) lors du traitement avec REYATAZ, particulièrement en début de traitement.
ANTIPILEPTIQUES		
Carbamazépine	<p>REYATAZ peut augmenter les taux plasmatiques de carbamazépine par inhibition du CYP3A4.</p> <p>En raison de l'effet inducteur de la carbamazépine, une réduction des concentrations de REYATAZ ne peut être exclue.</p>	La carbamazépine doit être utilisée avec précaution en association avec REYATAZ. Si besoin, il convient de mesurer les concentrations sériques de carbamazépine et d'ajuster la posologie en fonction des résultats. Une surveillance étroite de la réponse virologique des patients doit être mise en place.
Phénytoïne, phénobarbital	<p>Le ritonavir peut réduire les taux plasmatiques de phénytoïne et/ou de phénobarbital par induction du CYP2C9 et du CYP2C19.</p> <p>En raison de l'effet inducteur de la phénytoïne/du phénobarbital, une réduction des concentrations de REYATAZ ne peut être exclue.</p>	<p>Le phénobarbital et la phénytoïne doivent être utilisés avec précaution en association avec REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Quand REYATAZ/ritonavir est co-administré avec la phénytoïne ou le phénobarbital, un ajustement posologique de la phénytoïne ou du phénobarbital peut être nécessaire.</p> <p>Une surveillance étroite de la réponse virologique des patients doit être mise en place.</p>
Lamotrigine	La co-administration de la lamotrigine et de REYATAZ/ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la lamotrigine par induction de l'UGT1A4.	<p>La lamotrigine doit être utilisée avec précaution en association avec REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Si besoin, il convient de mesurer les concentrations de lamotrigine et d'ajuster la posologie en fonction des résultats.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTICANCEREUX ET IMMUNOSUPPRESSEURS		
<i>Anticancéreux</i>		
Apalutamide	Le mécanisme d'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 REYATAZ (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'atazanavirritonavir, entraînant des effets indésirables graves comme des convulsions.
Encorafénib	Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	Éviter la co-administration d'encorafénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) du fait d'une augmentation potentielle de la concentration plasmatique d'encorafénib et du risque subséquent d'événements indésirables graves tels qu'un allongement de l'intervalle QT. Si la co-administration d'encorafénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) est indispensable, modifier la dose d'encorafénib conformément aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'encorafénib concernant la co-administration avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Ivosidénib	Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	Éviter la co-administration d'ivosidénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) du fait d'une augmentation potentielle de la concentration plasmatique d'ivosidénib et du risque subséquent d'événements indésirables graves tels qu'un allongement de l'intervalle QT. Si la co-administration d'ivosidénib avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) est indispensable, modifier la dose d'ivosidénib conformément aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ivosidénib concernant la co-administration avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.
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 de REYATAZ avec de l'irinotécan, les patients devront être soumis à une surveillance étroite pour des effets indésirables liés à l'irinotécan.
<i>Immunosuppresseurs</i>		
Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus	Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec REYATAZ 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.
MÉDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES		
<i>Antiarhythmiques</i>		
Amiodarone, Lidocaïne systémique, Quinidine	Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec REYATAZ. 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 REYATAZ.	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).
<i>Inhibiteurs calciques</i>		
Bépridil	REYATAZ ne doit pas être utilisé en association à des médicaments substrats du CYP3A4 qui possèdent un index thérapeutique étroit.	La co-administration avec le bépridil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Diltiazem 180 mg une fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)</p>	<p>ASC du diltiazem : ↑ 125 % (↑ 109 % ↑ 141 %) C_{max} du diltiazem : ↑ 98 % (↑ 78 % ↑ 119 %) C_{min} du diltiazem : ↑ 142 % (↑ 114 % ↑ 173 %)</p> <p>ASC du désacétyl-diltiazem : ↑ 165 % (↑ 145 % ↑ 187 %) C_{max} du désacétyl-diltiazem : ↑ 172 % (↑ 144 % ↑ 203 %) C_{min} du désacétyl-diltiazem : ↑ 121 % (↑ 102 % ↑ 142 %)</p> <p>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 REYATAZ /ritonavir n'a pas été étudiée.</p> <p>Le mécanisme de l'interaction diltiazem/atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A4.</p>	<p>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.</p>
<p>Vérapamil</p>	<p>Les concentrations sériques du vérapamil peuvent être augmentées par REYATAZ du fait d'une inhibition du CYP3A4.</p>	<p>Une vigilance est nécessaire lorsque le vérapamil est co-administré au REYATAZ.</p>
CORTICOSTEROIDES		
<p>Dexaméthasone et autres corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues)</p>	<p>La co-administration avec la dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes inducteurs du CYP3A peut entraîner une perte d'effet thérapeutique de REYATAZ et le développement d'une résistance à l'atazanavir et/ou au ritonavir. Des corticostéroïdes alternatifs doivent être envisagés.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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 augmentant son absorption systémique.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Propionate de fluticasone intranasal 50 µg 4 fois par jour pendant 7 jours (ritonavir gélules 100 mg deux fois par jour)</p> <p>et</p> <p>Corticostéroïdes inhalés/intranasaux</p>	<p>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.</p> <p>L'utilisation concomitante de REYATAZ (avec ou sans ritonavir) et d'autres corticostéroïdes inhalés/intranasaux produit probablement les mêmes effets.</p>	<p>La co-administration concomitante de REYATAZ/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).</p> <p>Une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone) 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.</p> <p>L'utilisation concomitante de corticostéroïdes inhalés/intranasaux et de REYATAZ (avec ou sans ritonavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes inhalés/intranasaux. À utiliser avec précaution. Envisager des solutions alternatives aux corticostéroïdes inhalés/intranasaux, notamment en cas d'utilisation à long terme.</p>
DYFONCTIONNEMENT ERECTILE		
<i>Inhibiteurs des PDE5</i>		
<p>Sildénafil, tadalafil, vardénafil</p>	<p>Le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont métabolisés par le CYP3A4. La co-administration avec REYATAZ 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.</p>	<p>Les patients doivent être informés de ces éventuels effets indésirables lors de l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5 avec REYATAZ (voir rubrique 4.4).</p> <p>Voir aussi HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE dans ce tableau pour plus d'informations concernant la co-administration de REYATAZ et de sildénafil.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'HORMONE DE LIBÉRATION 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 REYATAZ (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 mg une fois par jour avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) doit être limitée à 6 mois.
INHIBITEURS DES KINASES		
Fostamatinib	Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	L'utilisation concomitante de fostamatinib avec REYATAZ (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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	La co-administration de REYATAZ 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 de REYATAZ avec des produits contenant du millepertuis est contre-indiquée.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
<p>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimate (atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100mg une fois par jour)</p>	<p>ASC de l'éthinylestradiol : ↓ 19 % (↓ 25 % ↓ 13 %) C_{max} de l'éthinylestradiol : ↓ 16 % (↓ 26 % ↓ 5 %) C_{min} de l'éthinylestradiol : ↓ 37 % (↓ 45 % ↓ 29 %)</p> <p>ASC du norgestimate : ↑ 85 % (↑ 67 % ↑ 105 %) C_{max} du norgestimate : ↑ 68 % (↑ 51 % ↑ 88 %) C_{min} du norgestimate : ↑ 102 % (↑ 77 % ↑ 131 %)</p> <p>Tandis que la concentration d'éthinylestradiol 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'éthinylestradiol liée à l'effet inducteur du ritonavir.</p> <p>L'augmentation de l'exposition au progestatif peut induire des effets indésirables (par exemple, résistance à l'insuline, dyslipidémie, acné et boutons) et, potentiellement, affecter l'observance.</p>	<p>Si un contraceptif oral est administré avec REYATAZ/ritonavir, il est recommandé que le contraceptif oral contienne au moins 30 µg d'éthinylestradiol. De plus, le patient sera averti de la nécessité d'une observance stricte de ce schéma posologique contraceptif. La co-administration de REYATAZ/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.</p>
<p>Ethinylestradiol 35 µg + noréthindrone (atazanavir 400 mg une fois par jour) une fois par jour</p>	<p>ASC de l'éthinylestradiol : ↑ 48 % (↑ 31 % ↑ 68 %) C_{max} de l'éthinylestradiol : ↑ 15 % (↓ 1 % ↑ 32 %) C_{min} de l'éthinylestradiol : ↑ 91 % (↑ 57 % ↑ 133 %)</p> <p>ASC du noréthindrone : ↑ 110 % (↑ 68 % ↑ 162 %) C_{max} de la noréthindrone : ↑ 67 % (↑ 42 % ↑ 196 %) C_{min} de la noréthindrone : ↑ 262 % (↑ 157 % ↑ 409 %)</p> <p>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.</p>	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES		
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>		
Simvastatine Lovastatine	La simvastatine et la lovastatine sont principalement métabolisées par le CYP3A4 et l'administration conjointe au REYATAZ peut entraîner une augmentation de leurs concentrations.	La co-administration de la simvastatine ou de la lovastatine avec REYATAZ 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 REYATAZ 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.
<i>Autres agents modifiant les lipides</i>		
Lomitapide	Le métabolisme du lomitapide dépend fortement du CYP3A4 et la co-administration avec REYATAZ associé au ritonavir peut entraîner une augmentation des concentrations.	La co-administration de lomitapide et de REYATAZ 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		
Salmétérol	<p>La co-administration avec REYATAZ peut entraîner une augmentation des concentrations du salmétérol et une augmentation des effets indésirables liés au salmétérol.</p> <p>Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.</p>	La co-administration de salmétérol avec REYATAZ n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
OPIOIDES		
<p>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)</p>	<p>ASC de la buprénorphine : ↑ 67 % C_{max} de la buprénorphine : ↑ 37 % C_{min} de la buprénorphine : ↑ 69 %</p> <p>ASC de la norbuprénorphine : ↑ 105 % C_{max} de la norbuprénorphine : ↑ 61 % C_{min} de la norbuprénorphine : ↑ 101 %</p> <p>Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et de l'UGT1A1.</p> <p>Les concentrations d'atazanavir (quand il est administré avec du ritonavir) n'ont pas été modifiées de manière significative.</p>	<p>La co-administration avec REYATAZ associé au ritonavir justifie un suivi clinique des effets sédatifs et cognitifs. Une réduction de la dose de buprénorphine peut être envisagée.</p>
<p>Méthadone, dose de maintien stable (atazanavir 400 mg une fois par jour) une fois par jour</p>	<p>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 REYATAZ au vu de ces données.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si la méthadone est co-administrée avec REYATAZ.</p>
HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE		
<i>Inhibiteurs de la PDE5</i>		
<p>Sildénafil</p>	<p>La co-administration avec REYATAZ 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.</p> <p>Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.</p>	<p>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 REYATAZ. Le sildénafil, quand il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
SEDATIFS		
<i>Benzodiazépines</i>		
Midazolam Triazolam	Le midazolam et le triazolam sont très largement métabolisés par le CYP3A4. La co-administration avec REYATAZ peut entraîner une augmentation importante de la concentration de ces benzodiazépines. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite sur la co-administration de REYATAZ 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 de REYATAZ 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 de REYATAZ avec le midazolam administré par voie parentérale. En cas de co-administration de REYATAZ/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.

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 1 000 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 REYATAZ 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, REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg et 13 femmes sur 21 (62 %) recevant REYATAZ/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 REYATAZ) 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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg et quatre nourrissons sur 20 (20 %) nés de femmes traitées par REYATAZ/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 de REYATAZ 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 REYATAZ (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité de REYATAZ en association avec d'autres médicaments antirétroviraux a été évaluée au cours d'essais cliniques contrôlés chez 1 806 patients adultes recevant REYATAZ 400 mg une fois par jour (1 151 patients, sur une durée médiane de 52 semaines, et sur une durée maximale de 152 semaines) ou REYATAZ 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 REYATAZ 400 mg une fois par jour et ceux recevant REYATAZ 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 REYATAZ associé au ritonavir.

Parmi les patients recevant REYATAZ 400 mg une fois par jour ou REYATAZ 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 REYATAZ et un ou plusieurs INTI étaient : nausée (20 %), diarrhée (10 %), et ictère (13 %). Chez les patients recevant REYATAZ 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 surveillance régulière de la fonction rénale des patients doit être maintenue pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.4). 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 REYATAZ 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<i>Affections du système immunitaire :</i>	peu fréquents : hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	peu fréquents : perte de poids, prise de poids, anorexie, augmentation de l'appétit
<i>Affections psychiatriques :</i>	peu fréquents : dépression, désorientation, anxiété, insomnie, troubles du sommeil, rêves anormaux
<i>Affections du système nerveux :</i>	fréquents : maux de tête ; peu fréquents : neuropathies périphériques, syncope, amnésie, vertiges, somnolence, dysgueusie
<i>Affections oculaires :</i>	fréquents : ictère oculaire
<i>Affections cardiaques</i>	Peu fréquents : torsades de pointe ^a rares : allongement de l'intervalle QT ^a , oedème, palpitation
<i>Affections vasculaires :</i>	peu fréquents : hypertension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	peu fréquents : dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	fréquents : vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie ; peu fréquents : pancréatite, gastrite, distension abdominale ; aphtes buccaux, flatulence, sécheresse buccale
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	fréquents : jaunisse ; peu fréquents : hépatite, cholélithiase ^a , cholestase ^a ; rares : hépatosplénomégalie, cholécystite ^a
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	fréquent : rash ; peu fréquent : érythème multiforme ^{a,b} , éruptions cutanées toxiques ^{a,b} , syndrome d'hypersensibilité (syndrome DRESS) ^{a,b} , angioedème ^a , urticaire, alopecie, prurit ; rare : syndrome de Stevens-Johnson ^{a,b} , éruption cutanée vésiculo-bulleuse, eczéma, vasodilatation.
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	peu fréquents : atrophie musculaire, arthralgie, myalgie ; rares : myopathie
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>	peu fréquents : néphrolithiase ^a , hématurie, protéinurie, pollakiurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale chronique ^a ; rares : douleur rénale
<i>Affections des organes de reproduction et du sein :</i>	peu fréquents : gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	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 REYATAZ lors des essais cliniques randomisés et contrôlés et d'autres essais cliniques disponibles (n = 2 321).

^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 autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite autoimmune) 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 REYATAZ.

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 REYATAZ (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée, chez les patients recevant un traitement contenant REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour sur une durée médiane de 96 semaines, 48 % ont présenté une élévation de la bilirubine totale de grade 3 à 4 (voir rubrique 4.4).

Les autres anomalies biologiques (Grade 3 ou 4) rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par REYATAZ 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 REYATAZ 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 poudre orale ou gélule ont été traités par REYATAZ 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 REYATAZ était l'élévation de la bilirubine totale ($\geq 2,6$ 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 REYATAZ 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 REYATAZ poudre orale étaient une élévation de la bilirubine totale ($\geq 2,6$ 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 1 151 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 REYATAZ 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 - voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

L'expérience d'un surdosage aigu de REYATAZ chez l'homme est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 1.200 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 de REYATAZ 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 REYATAZ. 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. PROPRIÉTÉS 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 auprès de 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 IP. Dans les essais cliniques réalisés auprès de 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 IP 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 \geq 400 copies/mL).

La substitution M184I/V est apparue respectivement chez 5 des 26 patients en échec virologique sous REYATAZ/ritonavir et chez 7 des 26 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 \geq 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 PhenoSence™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Aucune des nouvelles substitutions (voir Tableau 4) n'est spécifique à l'atazanavir et peut refléter la ré-émergence 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, menée auprès de 883 patients naïfs de traitement antirétroviral, comparant REYATAZ/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 du fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine à dose fixe (comprimés à 300 mg/200 mg une fois par jour). L'efficacité de REYATAZ/ritonavir s'est avérée similaire (non inférieure) à celle de lopinavir + ritonavir, sur la base du pourcentage de patients ayant un taux d'ARN VIH inférieur à 50 copies/mL à la semaine 48 (Tableau 5).

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

Le nombre initial moyen de cellules CD4 était de 214 cellules/mm³ (intervalle : 2 à 810 cellules/mm³) et la valeur initiale moyenne des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 était de 4,94 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,6 à 5,88 log₁₀ copies/mL). Le bras REYATAZ/ritonavir a une efficacité antivirale similaire (non inférieure) à celle du bras lopinavir/ritonavir, évaluée par le pourcentage de patients ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/mL à la semaine 48 : 78 % des patients sous REYATAZ/ritonavir contre 76 % pour l'association lopinavir/ritonavir (estimation de la différence de l'ATV/RTV-LPV/RTV : 1,7 % [IC à 95 % : -3,8 % à 7,1 %]) selon la définition de la réponse : Réponse Virologique Confirmée (RVC), Patients n'ayant pas terminé l'étude = Echec (NC = F).

Dans une analyse per protocole qui excluait les patients n'ayant pas terminé l'étude (c'est-à-dire les patients qui ont arrêté avant l'évaluation de l'ARN VIH à la semaine 48) et les patients avec d'importantes déviations au protocole, le pourcentage de patients avec un taux d'ARN VIH < 50 copies/mL à la semaine 48 était de 86 % (338/392) pour REYATAZ/ritonavir et de 89 % (332/372) pour le lopinavir/ritonavir (estimation de la différence de l'ATV/RTV-LPV/RTV : -3 % [IC 95 %, -7,6 %, 1,5 %]).

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

Paramètres	REYATAZ/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 protocole ^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, log₁₀ 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/mm³				
Tous les patients	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)

Paramètres	REYATAZ/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
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm³				
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/mm³ (intervalle : 2 à 810 cellules/mm³) et la valeur initiale des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 était de 4,94 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,6 à 5,88 log₁₀ copies/mL)

^b REYATAZ/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (comprimés à dose fixe de 300 mg/200 mg une fois par jour).

^c Lopinavir/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (comprimés à dose fixe de 300 mg/200 mg une fois par jour).

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

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

^f Nombre de patients évaluable.

Chez les patients adultes prétraités par un traitement antirétroviral

L'étude 045 est une étude randomisée et multicentrique comparant REYATAZ/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) et REYATAZ/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 fumarate de ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.5 et 4.8) et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), chez des patients en échec virologique après au moins deux lignes de traitement contenant 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 REYATAZ + 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, log₁₀ 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

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 de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm³						
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/mm³ (intervalle : 14 à 1 543 cellules/mm³) et les valeurs initiales des taux d'ARN-VIH-1 étaient de 4,4 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,6 à 5,88 log₁₀ copies/mL).

^b ATV/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 300 mg/200 mg en comprimés une fois par jour).

^c LPV/RTV associé au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 300 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 réponders 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 REYATAZ+ 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 log₁₀ 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 inférieur à 50 copies/mL) dans le bras REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 de REYATAZ + saquinavir a été démontrée comme étant inférieure à celle de l'association lopinavir + ritonavir.

Population pédiatrique

Etudes pédiatriques avec REYATAZ gélules

L'évaluation de la pharmacocinétique, de la sécurité d'emploi, de la tolérance et de l'efficacité de REYATAZ 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 antirétroviral) ont reçu REYATAZ une fois par jour (sous forme de gélule ou de 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 de REYATAZ 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/mm³ (intervalle : de 2 à 800 cellules/mm³) et les valeurs initiales des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 était de 4,67 log₁₀ copies/mL (intervalle : de 3,70 à 5,00 log₁₀ copies/mL). Pour les patients pédiatriques prétraités, les valeurs initiales moyennes des taux de CD4 étaient de 522 cellules/mm³ (intervalle : de 100 à 1 157 cellules/mm³) et les valeurs initiales des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 étaient de 4,09 log₁₀ copies/mL (intervalle : de 3,28 à 5,00 log₁₀ 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 REYATAZ Gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n = 16	Prétraités REYATAZ 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/mm³		
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 évaluable.

^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.

Etudes pédiatriques avec REYATAZ poudre orale

L'évaluation de la pharmacocinétique, de la sécurité d'emploi, de la tolérance et de la réponse virologique de REYATAZ poudre orale est basée sur des données provenant de deux études cliniques en ouvert, multicentriques.

- AI424-397 (PRINCE I) : Chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 6 ans
- AI424-451 (PRINCE II) : Chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 11 ans

Dans ces études, 155 patients (59 naïfs de traitement antirétroviral et 96 prétraités) ont reçu REYATAZ poudre orale une fois par jour et du ritonavir, en association avec deux INTIs.

Pour l'inclusion dans les deux études, les patients naïfs de traitement devaient avoir une sensibilité génotypique à REYATAZ et à deux INTIs, et les patients prétraités devaient avoir une sensibilité génotypique et phénotypique à REYATAZ et à au moins 2 INTIs documentée lors de la sélection. Les patients exposés seulement aux antirétroviraux *in utero* ou intrapartum étaient considérés comme naïfs de traitement. Les patients ayant reçu REYATAZ ou REYATAZ/ritonavir à tout moment avant l'inclusion dans l'étude ou qui avaient un antécédent d'échec au traitement sur deux ou plus de deux inhibiteurs de la protéase, une résistance aux inhibiteurs de protéase ou des signes d'anomalies cardiaques préexistantes ont été exclus des études. La résistance aux inhibiteurs de protéase était définie comme une résistance génotypique à l'atazanavir ou à l'un des INTI associés sur la base des

critères de 1) toute mutation majeure : I50L, I84V, N88S et 2) ≥ 2 des résistances mineures ou croisées : M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

À la semaine 48, l'efficacité de REYATAZ poudre orale avec le ritonavir a été évaluée chez 134 patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 11 ans ayant reçu le traitement. Ces données sont présentées dans le tableau 8. Pour les patients pédiatriques naïfs de traitement, le nombre moyen initial de cellules CD4 était de 930 cellules / mm³ (intervalle : 46 à 2 291 cellules / mm³) et la valeur initiale moyenne des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 était de 4,81 log₁₀ copies / mL (intervalle : 3,4 à 5,9 log₁₀ copies / mL). Pour les patients pédiatriques prétraités, le nombre moyen initial de cellules CD4 était de 1 441 cellules / mm³ (intervalle : 84 à 5 703 cellules / mm³) et la valeur initiale moyenne des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 était de 4,67 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,0 à 5,9 log₁₀ copies / mL).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de la poudre orale (patients pédiatriques âgés d'au moins 3 mois et pesant moins de 5 kg) à la Semaine 48 (Etudes AI424-397 et AI424-451)

Paramètre	Patients naïfs de traitement REYATAZ Poudre orale/ritonavir n = 52	Patients prétraités REYATAZ Poudre orale/ritonavir n = 82
ARN VIH < 50 copies/mL, %^a		
au moins 5 à < 10 kg (REYATAZ 150 and 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
au moins 10 à < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
au moins 15 à < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
au moins 25 à < 35 kg	-	50,0 (1/2)
ARN VIH < 400 copies/mL, %^a		
au moins 5 à < 10 kg (REYATAZ 150 and 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
au moins 10 à < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
au moins 15 à < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
au moins 25 à < 35 kg	-	50,0 (1/2)
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm³		
au moins 5 à < 10 kg (REYATAZ 150 and 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
au moins 10 à < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
au moins 15 à < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
au moins 25 à < 35 kg	-	213 (n = 1)

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : Chez des patients infectés par le VIH (n = 33, études combinées), des doses répétées de REYATAZ 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 4 466 (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.

Effet de l'alimentation : La co-administration de REYATAZ et de ritonavir avec de la nourriture optimise la biodisponibilité de l'atazanavir. La co-administration d'une dose unique de 300 mg de REYATAZ 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 de REYATAZ 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, REYATAZ 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 1.000 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.

Métabolisme : 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 glycuconjuguée. 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 ont retrouvés 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.

Linéarité/non-linéarité : 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.

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 de REYATAZ associé au ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'administration de REYATAZ (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. 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).

Âge/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 REYATAZ gélules avec ritonavir sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Pharmacocinétique à l'état d'équilibre d'atazanavir avec ritonavir chez des femmes enceintes infectées par le VIH et non à jeun

Paramètre pharmacocinétique	Atazanavir 300 mg avec ritonavir 100 mg		
	2ème trimestre (n = 9)	3ème trimestre (n = 20)	post-partum ^a (n = 36)
C _{max} ng/mL Moyenne géométrique (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
ASC ng•h/mL Moyenne géométrique (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C _{min} ng/mL ^b Moyenne géométrique (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (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 précliniques

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 minimales à modérées de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques, la vacuolisation et l'hypertrophie hépatocellulaire, aussi bien qu'une nécrose uni-cellulaire 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 uni-cellulaire 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 minimale 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 µM) 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 oestral 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 moëlle 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 carcinogénèse 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 uni-cellulaire 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aspartame (E951)
Saccharose
Arôme orange-vanille

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après avoir été mélangé avec de la nourriture ou de la boisson, le mélange peut être conservé pendant 1 heure à des températures ne dépassant pas 30° C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

REYATAZ poudre orale doit être conservé dans le sachet d'origine et ne doit pas être ouvert avant d'être prêt à utiliser.

Pour les conditions de conservation après mélange du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet avec film d'étanchéité en Polyester/Aluminium/Polyéthylène.

Chaque boîte contient 30 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mode d'emploi :

La dose et le nombre de sachets de REYATAZ poudre orale nécessaires sont évalués en fonction du poids (voir rubrique 4.2.).

1. Avant de mélanger, le sachet doit être secoué pour faire retomber la poudre. Une paire de ciseaux propres est utilisée pour couper chaque sachet le long de la ligne pointillée.
2. Les instructions appropriées listées ci-dessous sont indiquées pour le mélange et l'administration avec la préparation liquide pour nourrissons, les boissons ou de la nourriture. Des volumes ou quantités plus importants de préparation liquide pour nourrissons, de boissons ou de nourriture peuvent être utilisés pour la préparation du mélange. Il faut veiller à ce que le patient mange ou boive toute la préparation pour nourrissons, la boisson ou la nourriture qui contient la poudre.
 - A: Pour mélanger le nombre recommandé de sachets de REYATAZ poudre orale avec de la préparation liquide pour nourrissons dans une petite tasse ou un petit récipient dédié au médicament et pour l'administrer avec une seringue pour administration orale pouvant être obtenue auprès d'un pharmacien :
 - Une cuillère est utilisée pour mélanger le contenu du nombre approprié de sachets (4 ou 5 sachets selon le poids du nourrisson) avec 10 mL de préparation liquide pour nourrissons préparée dans une tasse ou un petit récipient dédié au médicament. La quantité totale du mélange est aspirée dans une seringue orale et est administrée dans la joue intérieure droite ou gauche de l'enfant. 10 mL supplémentaires de préparation pour nourrissons sont versés dans la tasse ou petit récipient dédié au médicament afin de rincer le restant de REYATAZ poudre orale dans la tasse ou le récipient. Le mélange résiduel est aspiré dans la seringue et administré dans la joue intérieure droite ou gauche du nourrisson.
 - B: Pour mélanger le nombre recommandé sachets de REYATAZ poudre orale avec une boisson tels que le lait ou l'eau dans une petite tasse :
 - Une cuillère est utilisée pour mélanger le contenu des sachets avec 30 mL de la boisson. L'enfant doit boire le mélange. Un complément de 15 mL de la boisson est à ajouter dans la tasse pour un rinçage complet de la tasse et du mélange restant. L'enfant doit boire l'ensemble du mélange restant.
 - Si de l'eau est utilisée, la nourriture doit également être prise en même temps.
 - C: Pour mélanger le nombre recommandé de sachets de REYATAZ poudre orale avec de la nourriture tels que de la compote de pommes ou du yaourt dans un petit récipient :
 - Une cuillère à soupe de nourriture est à utiliser pour mélanger le contenu des sachets. Le mélange est administré au nourrisson ou au jeune enfant. Une cuillère à soupe supplémentaire de nourriture est ajoutée au petit récipient afin d'assurer une administration plus complète du mélange de la poudre et de la nourriture. La totalité du mélange résiduel est à administrer à l'enfant.
3. La dose totale de REYATAZ poudre orale (mélangée à une préparation liquide pour nourrissons, à de la boisson ou de la nourriture) est à administrer dans l'heure qui suit la préparation (le mélange peut être conservé à des températures ambiantes ne dépassant pas 30°C pendant cette période).
4. Un complément de la préparation pour nourrissons, de la boisson ou de la nourriture peut être donné après la consommation de la totalité du mélange.
5. Le ritonavir est administré immédiatement après l'administration de REYATAZ poudre.

Pour plus de détails sur la préparation et l'administration de REYATAZ poudre orale, consultez la notice d'information patient, Instructions pour la section utilisation.

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/267/012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02 mars 2004

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 06 février 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

▪ Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

▪ Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR (PRESENTATIONS EN FLACON ET PLAQUETTES THERMOFORMEES) ET TEXTE DE L'ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 100 mg gélules
atazanavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 100 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : contient du lactose (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Etui et étiquette du flacon (1 flacon) : 60 gélules

Plaquettes thermoformées : 60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Flacon :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Plaquettes thermoformées :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon :

60 gélules : EU/1/03/267/001

Plaquettes thermoformées :

60 gélules : EU/1/03/267/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur : REYATAZ 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 100 mg gélules
atazanavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR (PRESENTATIONS EN FLACON ET PLAQUETTES THERMOFORMEES) ET TEXTE DE L'ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 150 mg gélules
atazanavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : contient du lactose (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Etui et étiquette du flacon (1 flacon) : 60 gélules

Plaquettes thermoformées : 60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Flacon :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Plaquettes thermoformées :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon :

60 gélules : EU/1/03/267/003

Plaquettes thermoformées :

60 gélules : EU/1/03/267/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur : REYATAZ 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 150 mg gélules
atazanavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR (PRESENTATIONS EN FLACON ET PLAQUETTES THERMOFORMEES) ET TEXTE DE L'ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 200 mg gélules
atazanavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : contient du lactose (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Etui du flacon (1 flacon) : 60 gélules

Etui du flacon : (3 flacons) : 3 x 60 gélules (3 flacons de 60 gélules)

Étiquette du flacon : 60 gélules

Plaquettes thermoformées : 60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Flacon :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Plaquettes thermoformées :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon :

60 gélules : EU/1/03/267/005

3 x 60 gélules : EU/1/03/267/011

Plaquettes thermoformées :

60 gélules : EU/1/03/267/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur : REYATAZ 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 200 mg gélules
atazanavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR (PRESENTATIONS EN FLACON ET PLAQUETTES THERMOFORMEES) ET TEXTE DE L'ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 300 mg gélules
atazanavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : contient du lactose (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Etui du flacon (1 flacon) : 30 gélules

Etui du flacon : (3 flacons) : (3 flacons) : 3 x 30 gélules (3 flacons de 30 gélules)

Étiquette du flacon : 30 gélules

Plaquettes thermoformées : 30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Flacon :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Plaquettes thermoformées :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon :

30 gélules : EU/1/03/267/008

3 x 30 gélules : EU/1/03/267/010

Plaquettes thermoformées :

30 gélules : EU/1/03/267/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur : REYATAZ 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 300 mg gélules
atazanavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REYATAZ 50 mg poudre orale
atazanavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 50 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame et du saccharose. Voir notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre orale
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voir orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/267/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur : REYATAZ 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

REYATAZ 50 mg POUDRE ORALE - FILM DU SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

REYATAZ 50 mg poudre orale
Atazanavir
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/YYYY}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU PAR POIDS, VOLUME OU UNITE

50 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

REYATAZ 100 mg gélules atazanavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ
3. Comment prendre REYATAZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver REYATAZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé ?

REYATAZ est un médicament antiviral (ou antirétroviral). Il appartient à un groupe d'antirétroviraux appelés *inhibiteurs de protéase*. Ces médicaments contrôlent l'infection par le VIH en bloquant une protéine dont le VIH a besoin pour se multiplier. Ils agissent en réduisant la quantité de virus dans le sang et ceci par conséquent renforce votre système immunitaire. Ainsi REYATAZ réduit le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

REYATAZ gélules peut être utilisé par les adultes et enfants âgés de 6 ans ou plus. Votre médecin vous a prescrit REYATAZ parce que vous êtes contaminé par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Il est habituellement prescrit en association avec d'autres antirétroviraux. Votre médecin discutera avec vous de la meilleure association de traitements avec REYATAZ dans votre cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ

Ne prenez jamais REYATAZ

- **si vous êtes allergique** à l'atazanavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- **si vous avez des problèmes hépatiques modérés à sévères.** Votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre REYATAZ.
- **si vous prenez les traitements suivants :** voir également *Autres médicaments et REYATAZ*
 - rifampicine, antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose
 - astémizole ou terfénadine (communément utilisés dans le traitement des symptômes allergiques, ces traitements pouvant être délivrés sans prescription médicale) ; cisapride (utilisé dans le traitement du reflux gastrique, parfois appelé brûlures d'estomac) ; pimozide (utilisé dans le traitement de la schizophrénie) ; quinidine ou bépridil (utilisés pour corriger le rythme cardiaque) ; ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine (utilisées dans le traitement des maux de tête) ; et l'alfuzosine (utilisée pour traiter l'hypertrophie de la prostate)

- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ; lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie)
- les traitements contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes)
- midazolam administré par voie orale et triazolam (utilisés pour traiter les troubles du sommeil et/ou soulager l'anxiété)
- lomitapide, simvastatine et lovastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir, et l'association à dose fixe de glecaprévir/pibrentasvir (utilisées pour traiter l'hépatite C chronique)
- apalutamide (utilisé pour traiter le cancer de la prostate)

Ne prenez pas le sildénafil avec REYATAZ quand le sildénafil est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Le sildénafil est également utilisé pour traiter le dysfonctionnement érectile. Informez votre médecin si vous utilisez le sildénafil pour traiter le dysfonctionnement érectile.

Indiquez à votre médecin si vous prenez un de ces médicaments.

Avertissements et précautions

REYATAZ ne guérit pas votre infection par le VIH. Vous pouvez continuer à développer des infections ou autres maladies liées à l'infection par le VIH.

Certaines personnes nécessitent des précautions particulières avant ou pendant la prise de REYATAZ. Adressez vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre REYATAZ, vous devez informer votre médecin :

- si vous avez une hépatite B ou C
- si vous développez des signes ou des symptômes de calculs biliaires (douleur sur le côté droit de votre estomac)
- si vous avez une hémophilie de type A ou B
- si vous nécessitez une hémodialyse

REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.

Des calculs rénaux ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Si vous présentez des signes ou des symptômes de calculs rénaux (douleur sur le côté, sang dans les urines, douleurs quand vous urinez), veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des

nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'hyperbilirubinémie (une augmentation du taux de bilirubine dans le sang) ont été rapportés chez des patients sous REYATAZ. Les signes peuvent être un léger jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'éruption cutanée grave, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée.

Si vous remarquez un changement dans la manière dont votre cœur bat (changements du rythme cardiaque), veuillez en informer votre médecin. Les enfants recevant REYATAZ peuvent avoir besoin d'une surveillance cardiaque. Le médecin de votre enfant décidera si une telle surveillance est nécessaire.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg. L'utilisation de REYATAZ chez les enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg n'a pas été étudiée en raison du risque de complications graves.

Autres médicaments et REYATAZ

REYATAZ ne peut pas être pris avec certains médicaments. Ceux-ci sont listés au début de la section 2 intitulée « Ne prenez jamais REYATAZ ».

D'autres traitements ne devraient pas être associés à REYATAZ. Informez votre médecin ou pharmacien, si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- autres médicaments traitant l'infection par le VIH (ex : indinavir, névirapine et éfavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- sildénafil, vardénafil ou tadalafil (utilisé par les hommes pour traiter l'impuissance (troubles de l'érection))
- si vous prenez une contraception orale ("**la pilule**") avec REYATAZ pour éviter une grossesse, veuillez la prendre conformément à la prescription de votre médecin et n'oubliez aucune prise
- médicaments utilisés pour traiter les maladies liées à l'acidité gastrique (ex : les antiacides à prendre une heure avant la prise de REYATAZ ou 2 heures après la prise de REYATAZ, les antagonistes des récepteurs H₂ comme la famotidine et les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole)
- médicaments réduisant la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou corrigeant le rythme cardiaque (amiodarone, diltiazem, lidocaïne injectable, vérapamil)
- atorvastatine, pravastatine et fluvastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- salmétérol (utilisé pour traiter l'asthme)
- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus (médicaments immunosuppresseurs)
- certains antibiotiques (rifabutine, clarithromycine)
- kétoconazole, itraconazole et voriconazole (antifongiques)
- apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel, prasugrel et ticagrèlor (utilisés pour réduire la coagulation sanguine)
- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et lamotrigine (antiépileptiques)
- encorafénib, ivosidénib et irinotécan (utilisés dans le traitement du cancer)
- élagolix (antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines, utilisés pour traiter les douleurs intenses dues à l'endométriose)
- fostamatinib (utilisé pour traiter la thrombocytopénie immunitaire chronique)

- les sédatifs (par exemple le midazolam administré par voie intraveineuse)
- buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes et la douleur)
- corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues ; y compris dexaméthasone).

Il peut exister des interactions entre certains médicaments et le ritonavir, un médicament pris avec REYATAZ. Il est important d'informer votre médecin si vous prenez un corticostéroïde inhalé ou nasal (administré dans le nez), y compris de la fluticasone ou du budésonide (administrés pour traiter les symptômes allergiques ou l'asthme).

REYATAZ avec des aliments et boissons

Il est important de prendre REYATAZ avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle) car cela favorise l'absorption du médicament par votre corps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'atazanavir, la substance active de REYATAZ, est excrétée dans le lait maternel humain. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par REYATAZ.

L'allaitement *n'est pas recommandé* chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous *devez en discuter avec* votre médecin *dès que possible*.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous avez des vertiges ou la tête qui tourne, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et contactez immédiatement votre médecin.

REYATAZ contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres (ex : lactose), contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre REYATAZ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin. Dans ces conditions, ce médicament sera efficace et le risque pour le virus de développer une résistance au traitement sera réduit.

La dose recommandée de REYATAZ gélules chez l'adulte est 300 mg une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour et avec de la nourriture, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin peut être amené à ajuster la dose de REYATAZ en fonction du traitement antirétroviral associé.

Pour les enfants (âgés de 6 à 18 ans), le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient en tenant compte du poids de votre enfant. La dose de REYATAZ gélules pour enfants est calculée par rapport au poids et elle est prise une fois par jour avec de la nourriture associé à 100 mg de ritonavir (voir ci-dessous).

Poids corporel (kg)	Dose de REYATAZ une fois par jour (mg)	Dose de Ritonavir* une fois par jour (mg)
de 15 à moins de 35	200	100
au moins 35	300	100

*Ritonavir gélules, comprimés ou poudre orale peuvent être utilisés.

REYATAZ est aussi disponible en poudre orale pour une utilisation chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg. Le passage de REYATAZ poudre orale à REYATAZ gélules est à privilégier dès que les patients sont capables d'avaler des gélules.

Un changement de la dose peut être nécessaire en cas de période de transition entre la forme poudre orale et la forme gélules. Votre médecin décidera de la bonne dose en fonction du poids de votre enfant.

Il n'existe pas de recommandations de dose pour le REYATAZ chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois.

Prenez REYATAZ gélules avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle). Avalez les gélules en entier. **N'ouvrez pas les gélules.**

Si vous avez pris plus de REYATAZ que vous n'auriez dû

Un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse) et un rythme cardiaque irrégulier (prolongation de l'intervalle QT) peuvent se produire si vous ou votre enfant prenez trop de REYATAZ.

Si vous avez pris accidentellement plus de REYATAZ gélules que votre médecin ne l'avait recommandé, vous devez d'abord le contacter ou vous rendre à l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre REYATAZ

Si vous avez oublié une prise, prenez-la le plus tôt possible avec de la nourriture puis reprenez la dose suivante selon le schéma habituel. Si vous êtes proche du moment de la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante comme d'habitude. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.**

Si vous arrêtez de prendre REYATAZ

Ne pas arrêter le traitement par REYATAZ sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à REYATAZ ou à un médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Informez votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un des effets indésirables graves suivants :

- Une éruption cutanée, des démangeaisons, qui peuvent parfois être sévères, ont été rapportées. L'éruption disparaît généralement dans les 2 semaines sans aucune modification de votre traitement par REYATAZ. Une éruption cutanée sévère peut apparaître en association avec d'autres symptômes qui pourraient être graves. Cessez de prendre REYATAZ et informez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec des symptômes pseudo-grippaux, des cloques, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs musculaires ou articulaires, un gonflement du visage, une inflammation de l'œil qui provoque des rougeurs (conjonctivite), une douleur, de la chaleur, ou des renflements rouges (nodules).
- Un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux causé par un taux élevé de bilirubine dans votre sang a été fréquemment rapporté. Cet effet secondaire n'est généralement pas dangereux chez les adultes et enfants âgés de plus de 3 mois ; mais il pourrait être un symptôme d'un problème plus sévère. Si votre peau ou la partie blanche des yeux devient jaune, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Les changements des battements de votre cœur (variation du rythme cardiaque) peuvent parfois survenir. Si vous avez des sensations vertigineuses, des étourdissements ou si vous avez la sensation de perdre connaissance, parlez-en immédiatement à votre médecin. Cela pourrait être les symptômes d'un problème cardiaque sévère.
- Peu fréquemment, des problèmes hépatiques peuvent se produire. Votre médecin doit faire des tests sanguins avant le début de votre traitement par REYATAZ et pendant le traitement. Si vous avez des problèmes hépatiques, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C, vous pouvez avoir une aggravation de ces problèmes. Si vous avez une urine foncée (couleur thé), des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux, des douleurs au niveau de l'estomac, des nausées ou des selles pâles, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Peu fréquemment, des problèmes de vésicule biliaire se produisent chez les personnes prenant REYATAZ. Les symptômes liés aux problèmes de vésicule biliaire peuvent inclure des douleurs au niveau de l'estomac partie droite ou partie moyenne supérieure, des nausées, des vomissements, de la fièvre ou un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux.
- REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.
- Peu fréquemment, des calculs rénaux peuvent survenir chez les personnes prenant REYATAZ. Si vous ressentez des symptômes de calculs rénaux qui peuvent inclure des douleurs dans le bas du dos ou du bas-ventre, du sang dans vos urines ou des douleurs quand vous urinez, parlez-en immédiatement à votre médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients traités par REYATAZ comme suit :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- vomissements, diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac), nausées, dyspepsie (indigestion)
- fatigue (épuisement)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- hypersensibilité (réaction allergique)
- asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

- perte de poids, prise de poids, anorexie (perte d'appétit), augmentation d'appétit
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- désorientation, amnésie (perte de mémoire), vertiges, somnolence (envie de dormir), rêves anormaux.
- syncope (évanouissement), hypertension (augmentation de la pression artérielle)
- dyspnée (essoufflement)
- pancréatite (inflammation du pancréas), gastrite (inflammation de l'estomac), stomatite aphteuse (ulcères buccaux et herpès), dysgueusie (altération du goût), flatulence (aérophagie), sécheresse de la bouche, distension abdominale
- angioœdème (gonflement sévère de la peau et autres tissus le plus souvent les lèvres ou les yeux)
- alopecie (chute ou perte des cheveux inhabituelle), prurit (démangeaison)
- atrophie musculaire (rétrécissement musculaire), arthralgie (douleur articulaire), myalgie (douleur musculaire)
- néphrite interstitielle (inflammation du rein), hématurie (sang dans les urines), protéinurie (excès de protéines dans les urines), pollakiurie (fréquence augmentée des mictions)
- gynécomastie (inflammation de la glande mammaire chez l'homme)
- douleur thoracique, malaise (se sentir mal d'une manière générale), fièvre
- insomnie (difficultés d'endormissement)

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- démarche anormale (manière inhabituelle de marcher)
- oedème (gonflement),
- hépatosplénomégalie (augmentation de la taille du foie et de la rate)
- myopathie (douleurs musculaires, faiblesse musculaire, non causée par l'exercice physique)
- douleur rénale

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver REYATAZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, l'étui ou la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient REYATAZ

- La substance active est l'atazanavir. Chaque gélule contient 100 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

- Les autres composants sont de la crospovidone, du lactose monohydraté et du stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule et l'encre d'imprimerie contiennent de la gélatine, de la gomme laque, de l'hydroxyde d'ammonium, de la siméthicone, du propylène glycol, de l'indigotine (E132) et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que REYATAZ et contenu de l'emballage extérieur

Chaque gélule de REYATAZ 100 mg contient 100 mg d'atazanavir.
Gélule opaque bleue et blanche imprimée avec des encres blanches et bleues ; avec « BMS 100 mg » d'un côté et « 3623 » de l'autre côté.

REYATAZ 100 mg gélule est disponible dans des flacons de 60 gélules.

REYATAZ 100 mg gélule est également disponible dans des boîtes de 60 gélules conditionnées sous plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

REYATAZ 150 mg gélules atazanavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ
3. Comment prendre REYATAZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver REYATAZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé ?

REYATAZ est un médicament antiviral (ou antirétroviral). Il appartient à un groupe d'antirétroviraux appelés *inhibiteurs de protéase*. Ces médicaments contrôlent l'infection par le VIH en bloquant une protéine dont le VIH a besoin pour se multiplier. Ils agissent en réduisant la quantité de virus dans le sang et ceci par conséquent renforce votre système immunitaire. Ainsi REYATAZ réduit le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

REYATAZ gélules peut être utilisé par les adultes et enfants âgés de 6 ans ou plus. Votre médecin vous a prescrit REYATAZ parce que vous êtes contaminé par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Il est habituellement prescrit en association avec d'autres antirétroviraux. Votre médecin discutera avec vous de la meilleure association de traitements avec REYATAZ dans votre cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ

Ne prenez jamais REYATAZ

- **si vous êtes allergique** à l'atazanavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- **si vous avez des problèmes hépatiques modérés à sévères.** Votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre REYATAZ.
- **si vous prenez les traitements suivants :** voir également *Autres médicaments et REYATAZ*
 - rifampicine, antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose
 - astémizole ou terfénadine (communément utilisés dans le traitement des symptômes allergiques, ces traitements pouvant être délivrés sans prescription médicale) ; cisapride (utilisé dans le traitement du reflux gastrique, parfois appelé brûlures d'estomac) ; pimozide (utilisé dans le traitement de la schizophrénie) ; quinidine ou bépridil (utilisés pour corriger le rythme cardiaque) ; ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine (utilisées dans le traitement des maux de tête) ; et l'alfuzosine (utilisée pour traiter l'hypertrophie de la prostate)

- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ; lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie)
- les traitements contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes)
- midazolam administré par voie orale et triazolam (utilisés pour traiter les troubles du sommeil et/ou soulager l'anxiété)
- lomitapide, simvastatine et lovastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir, et l'association à dose fixe de glecaprévir/pibrentasvir (utilisées pour traiter l'hépatite C chronique)
- apalutamide (utilisé pour traiter le cancer de la prostate)

Ne prenez pas le sildénafil avec REYATAZ quand le sildénafil est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Le sildénafil est également utilisé pour traiter le dysfonctionnement érectile. Informez votre médecin si vous utilisez le sildénafil pour traiter le dysfonctionnement érectile.

Indiquez à votre médecin si vous prenez un de ces médicaments.

Avertissements et précautions

REYATAZ ne guérit pas votre infection par le VIH. Vous pouvez continuer à développer des infections ou autres maladies liées à l'infection par le VIH.

Certaines personnes nécessitent des précautions particulières avant ou pendant la prise de REYATAZ. Adressez vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre REYATAZ, vous devez informer votre médecin :

- si vous avez une hépatite B ou C
- si vous développez des signes ou des symptômes de calculs biliaires (douleur sur le côté droit de votre estomac)
- si vous avez une hémophilie de type A ou B
- si vous nécessitez une hémodialyse

REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.

Des calculs rénaux ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Si vous présentez des signes ou des symptômes de calculs rénaux (douleur sur le côté, sang dans les urines, douleurs quand vous urinez), veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des

nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'hyperbilirubinémie (une augmentation du taux de bilirubine dans le sang) ont été rapportés chez des patients sous REYATAZ. Les signes peuvent être un léger jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'éruption cutanée grave, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée.

Si vous remarquez un changement dans la manière dont votre cœur bat (changements du rythme cardiaque), veuillez en informer votre médecin. Les enfants recevant REYATAZ peuvent avoir besoin d'une surveillance cardiaque. Le médecin de votre enfant décidera si une telle surveillance est nécessaire.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg. L'utilisation de REYATAZ chez les enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg n'a pas été étudiée en raison du risque de complications graves.

Autres médicaments et REYATAZ

REYATAZ ne peut pas être pris avec certains médicaments. Ceux-ci sont listés au début de la section 2 intitulée « Ne prenez jamais REYATAZ ».

D'autres traitements ne devraient pas être associés à REYATAZ. Informez votre médecin ou pharmacien, si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- autres médicaments traitant l'infection par le VIH (ex : indinavir, névirapine et éfavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- sildénafil, vardénafil ou tadalafil (utilisé par les hommes pour traiter l'impuissance (troubles de l'érection))
- si vous prenez une contraception orale ("**la pilule**") avec REYATAZ pour éviter une grossesse, veuillez la prendre conformément à la prescription de votre médecin et n'oubliez aucune prise
- médicaments utilisés pour traiter les maladies liées à l'acidité gastrique (ex : les antiacides à prendre une heure avant la prise de REYATAZ ou 2 heures après la prise de REYATAZ, les antagonistes des récepteurs H₂ comme la famotidine et les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole)
- médicaments réduisant la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou corrigeant le rythme cardiaque (amiodarone, diltiazem, lidocaïne injectable, vérapamil)
- atorvastatine, pravastatine et fluvastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- salmétérol (utilisé pour traiter l'asthme)
- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus (médicaments immunosuppresseurs)
- certains antibiotiques (rifabutine, clarithromycine)
- kétoconazole, itraconazole et voriconazole (antifongiques)
- apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel, prasugrel et ticagrèlor (utilisés pour réduire la coagulation sanguine)
- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et lamotrigine (antiépileptiques)
- encorafénib, ivosidénib et irinotécan (utilisés dans le traitement du cancer)
- élagolix (antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines, utilisés pour traiter les douleurs intenses dues à l'endométriose)
- fostamatinib (utilisé pour traiter la thrombocytopénie immunitaire chronique)

- les sédatifs (par exemple le midazolam administré par voie intraveineuse)
- buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes et la douleur)
- corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues ; y compris dexaméthasone).

Il peut exister des interactions entre certains médicaments et le ritonavir, un médicament pris avec REYATAZ. Il est important d'informer votre médecin si vous prenez un corticostéroïde inhalé ou nasal (administré dans le nez), y compris de la fluticasone ou du budésonide (administrés pour traiter les symptômes allergiques ou l'asthme).

REYATAZ avec des aliments et boissons

Il est important de prendre REYATAZ avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle) car cela favorise l'absorption du médicament par votre corps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'atazanavir, la substance active de REYATAZ, est excrétée dans le lait maternel humain. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par REYATAZ.

L'allaitement *n'est pas recommandé* chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous *devez en discuter avec* votre médecin *dès que possible*.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous avez des vertiges ou la tête qui tourne, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et contactez immédiatement votre médecin.

REYATAZ contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres (ex : lactose), contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre REYATAZ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin. Dans ces conditions, ce médicament sera efficace et le risque pour le virus de développer une résistance au traitement sera réduit.

La dose recommandée de REYATAZ gélules chez l'adulte est 300 mg une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour et avec de la nourriture, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin peut être amené à ajuster la dose de REYATAZ en fonction du traitement antirétroviral associé.

Pour les enfants (âgés de 6 à 18 ans), le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient en tenant compte du poids de votre enfant. La dose de REYATAZ gélules pour enfants est calculée par rapport au poids et elle est prise une fois par jour avec de la nourriture associé à 100 mg de ritonavir (voir ci-dessous).

Poids corporel (kg)	Dose de REYATAZ une fois par jour (mg)	Dose de Ritonavir* une fois par jour (mg)
de 15 à moins de 35	200	100
au moins 35	300	100

*Ritonavir gélules, comprimés ou poudre orale peuvent être utilisés.

REYATAZ est aussi disponible en poudre orale pour une utilisation chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg. Le passage de REYATAZ poudre orale à REYATAZ gélules est à privilégier dès que les patients sont capables d'avaler des gélules.

Un changement de la dose peut être nécessaire en cas de période de transition entre la forme poudre orale et la forme gélules. Votre médecin décidera de la bonne dose en fonction du poids de votre enfant.

Il n'existe pas de recommandations de dose pour le REYATAZ chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois.

Prenez REYATAZ gélules avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle). Avalez les gélules en entier. **N'ouvrez pas les gélules.**

Si vous avez pris plus de REYATAZ que vous n'auriez dû

Un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse) et un rythme cardiaque irrégulier (prolongation de l'intervalle QT) peuvent se produire si vous ou votre enfant prenez trop de REYATAZ.

Si vous avez pris accidentellement plus de REYATAZ gélules que votre médecin ne l'avait recommandé, vous devez d'abord le contacter ou vous rendre à l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre REYATAZ

Si vous avez oublié une prise, prenez-la le plus tôt possible avec de la nourriture puis reprenez la dose suivante selon le schéma habituel. Si vous êtes proche du moment de la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante comme d'habitude. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.**

Si vous arrêtez de prendre REYATAZ

Ne pas arrêter le traitement par REYATAZ sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à REYATAZ ou à un médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Informez votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un des effets indésirables graves suivants :

- Une éruption cutanée, des démangeaisons, qui peuvent parfois être sévères, ont été rapportées. L'éruption disparaît généralement dans les 2 semaines sans aucune modification de votre traitement par REYATAZ. Une éruption cutanée sévère peut apparaître en association avec d'autres symptômes qui pourraient être graves. Cessez de prendre REYATAZ et informez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec des symptômes pseudo-grippaux, des cloques, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs musculaires ou articulaires, un gonflement du visage, une inflammation de l'œil qui provoque des rougeurs (conjonctivite), une douleur, de la chaleur, ou des renflements rouges (nodules).
- Un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux causé par un taux élevé de bilirubine dans votre sang a été fréquemment rapporté. Cet effet secondaire n'est généralement pas dangereux chez les adultes et enfants âgés de plus de 3 mois ; mais il pourrait être un symptôme d'un problème plus sévère. Si votre peau ou la partie blanche des yeux devient jaune, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Les changements des battements de votre cœur (variation du rythme cardiaque) peuvent parfois survenir. Si vous avez des sensations vertigineuses, des étourdissements ou si vous avez la sensation de perdre connaissance, parlez-en immédiatement à votre médecin. Cela pourrait être les symptômes d'un problème cardiaque sévère.
- Peu fréquemment, des problèmes hépatiques peuvent se produire. Votre médecin doit faire des tests sanguins avant le début de votre traitement par REYATAZ et pendant le traitement. Si vous avez des problèmes hépatiques, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C, vous pouvez avoir une aggravation de ces problèmes. Si vous avez une urine foncée (couleur thé), des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux, des douleurs au niveau de l'estomac, des nausées ou des selles pâles, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Peu fréquemment, des problèmes de vésicule biliaire se produisent chez les personnes prenant REYATAZ. Les symptômes liés aux problèmes de vésicule biliaire peuvent inclure des douleurs au niveau de l'estomac partie droite ou partie moyenne supérieure, des nausées, des vomissements, de la fièvre ou un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux.
- REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.
- Peu fréquemment, des calculs rénaux peuvent survenir chez les personnes prenant REYATAZ. Si vous ressentez des symptômes de calculs rénaux qui peuvent inclure des douleurs dans le bas du dos ou du bas-ventre, du sang dans vos urines ou des douleurs quand vous urinez, parlez-en immédiatement à votre médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients traités par REYATAZ comme suit :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- vomissements, diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac), nausées, dyspepsie (indigestion)
- fatigue (épuisement)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- hypersensibilité (réaction allergique)
- asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

- perte de poids, prise de poids, anorexie (perte d'appétit), augmentation d'appétit
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- désorientation, amnésie (perte de mémoire), vertiges, somnolence (envie de dormir), rêves anormaux.
- syncope (évanouissement), hypertension (augmentation de la pression artérielle)
- dyspnée (essoufflement)
- pancréatite (inflammation du pancréas), gastrite (inflammation de l'estomac), stomatite aphteuse (ulcères buccaux et herpès), dysgueusie (altération du goût), flatulence (aérophagie), sécheresse de la bouche, distension abdominale
- angioœdème (gonflement sévère de la peau et autres tissus le plus souvent les lèvres ou les yeux)
- alopecie (chute ou perte des cheveux inhabituelle), prurit (démangeaison)
- atrophie musculaire (rétrécissement musculaire), arthralgie (douleur articulaire), myalgie (douleur musculaire)
- néphrite interstitielle (inflammation du rein), hématurie (sang dans les urines), protéinurie (excès de protéines dans les urines), pollakiurie (fréquence augmentée des mictions)
- gynécomastie (inflammation de la glande mammaire chez l'homme)
- douleur thoracique, malaise (se sentir mal d'une manière générale), fièvre
- insomnie (difficultés d'endormissement)

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- démarche anormale (manière inhabituelle de marcher)
- oedème (gonflement),
- hépatosplénomégalie (augmentation de la taille du foie et de la rate)
- myopathie (douleurs musculaires, faiblesse musculaire, non causée par l'exercice physique)
- douleur rénale

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver REYATAZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, l'étui ou la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient REYATAZ

- La substance active est l'atazanavir. Chaque gélule contient 150 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).
- Les autres composants sont de la crospovidone, du lactose monohydraté et du stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule et l'encre d'imprimerie contiennent de la gélatine, de la

gomme laque, de l'hydroxyde d'ammonium, de la siméthicone, du propylène glycol, de l'indigotine (E132) et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que REYATAZ et contenu de l'emballage extérieur

Chaque gélule de REYATAZ 150 mg contient 150 mg d'atazanavir.
Gélule opaque bleue et bleu poudré imprimée avec des encres blanches et bleues ; avec « BMS 150 mg » d'un côté et « 3624 » de l'autre côté.

REYATAZ 150 mg gélule est disponible dans des flacons de 60 gélules.

REYATAZ 150 mg gélule est également disponible dans des boîtes de 60 gélules conditionnées sous plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

REYATAZ 200 mg gélules atazanavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ
3. Comment prendre REYATAZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver REYATAZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé ?

REYATAZ est un médicament antiviral (ou antirétroviral). Il appartient à un groupe d'antirétroviraux appelés *inhibiteurs de protéase*. Ces médicaments contrôlent l'infection par le VIH en bloquant une protéine dont le VIH a besoin pour se multiplier. Ils agissent en réduisant la quantité de virus dans le sang et ceci par conséquent renforce votre système immunitaire. Ainsi REYATAZ réduit le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

REYATAZ gélules peut être utilisé par les adultes et enfants âgés de 6 ans ou plus. Votre médecin vous a prescrit REYATAZ parce que vous êtes contaminé par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Il est habituellement prescrit en association avec d'autres antirétroviraux. Votre médecin discutera avec vous de la meilleure association de traitements avec REYATAZ dans votre cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ

Ne prenez jamais REYATAZ

- **si vous êtes allergique** à l'atazanavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- **si vous avez des problèmes hépatiques modérés à sévères.** Votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre REYATAZ.
- **si vous prenez les traitements suivants :** voir également *Autres médicaments et REYATAZ*
 - rifampicine, antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose
 - astémizole ou terfénadine (communément utilisés dans le traitement des symptômes allergiques, ces traitements pouvant être délivrés sans prescription médicale) ; cisapride (utilisé dans le traitement du reflux gastrique, parfois appelé brûlures d'estomac) ; pimozide (utilisé dans le traitement de la schizophrénie) ; quinidine ou bépridil (utilisés pour corriger le rythme cardiaque) ; ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine (utilisées dans le traitement des maux de tête) ; et l'alfuzosine (utilisée pour traiter l'hypertrophie de la prostate)

- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ; lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie)
- les traitements contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes)
- midazolam administré par voie orale et triazolam (utilisés pour traiter les troubles du sommeil et/ou soulager l'anxiété)
- lomitapide, simvastatine et lovastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir, et l'association à dose fixe de glecaprévir/pibrentasvir (utilisées pour traiter l'hépatite C chronique)
- apalutamide (utilisé pour traiter le cancer de la prostate)

Ne prenez pas le sildénafil avec REYATAZ quand le sildénafil est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Le sildénafil est également utilisé pour traiter le dysfonctionnement érectile. Informez votre médecin si vous utilisez le sildénafil pour traiter le dysfonctionnement érectile.

Indiquez à votre médecin si vous prenez un de ces médicaments.

Avertissements et précautions

REYATAZ ne guérit pas votre infection par le VIH. Vous pouvez continuer à développer des infections ou autres maladies liées à l'infection par le VIH.

Certaines personnes nécessitent des précautions particulières avant ou pendant la prise de REYATAZ. Adressez vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre REYATAZ, vous devez informer votre médecin :

- si vous avez une hépatite B ou C
- si vous développez des signes ou des symptômes de calculs biliaires (douleur sur le côté droit de votre estomac)
- si vous avez une hémophilie de type A ou B
- si vous nécessitez une hémodialyse

REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.

Des calculs rénaux ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Si vous présentez des signes ou des symptômes de calculs rénaux (douleur sur le côté, sang dans les urines, douleurs quand vous urinez), veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des

nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'hyperbilirubinémie (une augmentation du taux de bilirubine dans le sang) ont été rapportés chez des patients sous REYATAZ. Les signes peuvent être un léger jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'éruption cutanée grave, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée.

Si vous remarquez un changement dans la manière dont votre cœur bat (changements du rythme cardiaque), veuillez en informer votre médecin. Les enfants recevant REYATAZ peuvent avoir besoin d'une surveillance cardiaque. Le médecin de votre enfant décidera si une telle surveillance est nécessaire.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg. L'utilisation de REYATAZ chez les enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg n'a pas été étudiée en raison du risque de complications graves.

Autres médicaments et REYATAZ

REYATAZ ne peut pas être pris avec certains médicaments. Ceux-ci sont listés au début de la section 2 intitulée « Ne prenez jamais REYATAZ ».

D'autres traitements ne devraient pas être associés à REYATAZ. Informez votre médecin ou pharmacien, si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- autres médicaments traitant l'infection par le VIH (ex : indinavir, névirapine et éfavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- sildénafil, vardénafil ou tadalafil (utilisé par les hommes pour traiter l'impuissance (troubles de l'érection))
- si vous prenez une contraception orale ("**la pilule**") avec REYATAZ pour éviter une grossesse, veuillez la prendre conformément à la prescription de votre médecin et n'oubliez aucune prise
- médicaments utilisés pour traiter les maladies liées à l'acidité gastrique (ex : les antiacides à prendre une heure avant la prise de REYATAZ ou 2 heures après la prise de REYATAZ, les antagonistes des récepteurs H₂ comme la famotidine et les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole)
- médicaments réduisant la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou corrigeant le rythme cardiaque (amiodarone, diltiazem, lidocaïne injectable, vérapamil)
- atorvastatine, pravastatine et fluvastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- salmétérol (utilisé pour traiter l'asthme)
- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus (médicaments immunosuppresseurs)
- certains antibiotiques (rifabutine, clarithromycine)
- kétoconazole, itraconazole et voriconazole (antifongiques)
- apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel, prasugrel et ticagrèlor (utilisés pour réduire la coagulation sanguine)
- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et lamotrigine (antiépileptiques)
- encorafénib, ivosidénib et irinotécan (utilisés dans le traitement du cancer)
- élagolix (antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines, utilisés pour traiter les douleurs intenses dues à l'endométriose)
- fostamatinib (utilisé pour traiter la thrombocytopénie immunitaire chronique)

- les sédatifs (par exemple le midazolam administré par voie intraveineuse)
- buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes et la douleur)
- corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues ; y compris dexaméthasone).

Il peut exister des interactions entre certains médicaments et le ritonavir, un médicament pris avec REYATAZ. Il est important d'informer votre médecin si vous prenez un corticostéroïde inhalé ou nasal (administré dans le nez), y compris de la fluticasone ou du budésonide (administrés pour traiter les symptômes allergiques ou l'asthme).

REYATAZ avec des aliments et boissons

Il est important de prendre REYATAZ avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle) car cela favorise l'absorption du médicament par votre corps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'atazanavir, la substance active de REYATAZ, est excrétée dans le lait maternel humain. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par REYATAZ.

L'allaitement *n'est pas recommandé* chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous *devez en discuter avec* votre médecin *dès que possible*.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous avez des vertiges ou la tête qui tourne, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et contactez immédiatement votre médecin.

REYATAZ contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres (ex : lactose), contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre REYATAZ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin. Dans ces conditions, ce médicament sera efficace et le risque pour le virus de développer une résistance au traitement sera réduit.

La dose recommandée de REYATAZ gélules chez l'adulte est 300 mg une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour et avec de la nourriture, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin peut être amené à ajuster la dose de REYATAZ en fonction du traitement antirétroviral associé.

Pour les enfants (âgés de 6 à 18 ans), le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient en tenant compte du poids de votre enfant. La dose de REYATAZ gélules pour enfants est calculée par rapport au poids et elle est prise une fois par jour avec de la nourriture associé à 100 mg de ritonavir (voir ci-dessous).

Poids corporel (kg)	Dose de REYATAZ une fois par jour (mg)	Dose de Ritonavir* une fois par jour (mg)
de 15 à moins de 35	200	100
au moins 35	300	100

*Ritonavir gélules, comprimés ou poudre orale peuvent être utilisés.

REYATAZ est aussi disponible en poudre orale pour une utilisation chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg. Le passage de REYATAZ poudre orale à REYATAZ gélules est à privilégier dès que les patients sont capables d'avaler des gélules.

Un changement de la dose peut être nécessaire en cas de période de transition entre la forme poudre orale et la forme gélules. Votre médecin décidera de la bonne dose en fonction du poids de votre enfant.

Il n'existe pas de recommandations de dose pour le REYATAZ chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois.

Prenez REYATAZ gélules avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle). Avalez les gélules en entier. **N'ouvrez pas les gélules.**

Si vous avez pris plus de REYATAZ que vous n'auriez dû

Un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse) et un rythme cardiaque irrégulier (prolongation de l'intervalle QT) peuvent se produire si vous ou votre enfant prenez trop de REYATAZ.

Si vous avez pris accidentellement plus de REYATAZ gélules que votre médecin ne l'avait recommandé, vous devez d'abord le contacter ou vous rendre à l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre REYATAZ

Si vous avez oublié une prise, prenez-la le plus tôt possible avec de la nourriture puis reprenez la dose suivante selon le schéma habituel. Si vous êtes proche du moment de la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante comme d'habitude. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.**

Si vous arrêtez de prendre REYATAZ

Ne pas arrêter le traitement par REYATAZ sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à REYATAZ ou à un médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Informez votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un des effets indésirables graves suivants :

- Une éruption cutanée, des démangeaisons, qui peuvent parfois être sévères, ont été rapportées. L'éruption disparaît généralement dans les 2 semaines sans aucune modification de votre traitement par REYATAZ. Une éruption cutanée sévère peut apparaître en association avec d'autres symptômes qui pourraient être graves. Cessez de prendre REYATAZ et informez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec des symptômes pseudo-grippaux, des cloques, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs musculaires ou articulaires, un gonflement du visage, une inflammation de l'œil qui provoque des rougeurs (conjonctivite), une douleur, de la chaleur, ou des renflements rouges (nodules).
- Un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux causé par un taux élevé de bilirubine dans votre sang a été fréquemment rapporté. Cet effet secondaire n'est généralement pas dangereux chez les adultes et enfants âgés de plus de 3 mois ; mais il pourrait être un symptôme d'un problème plus sévère. Si votre peau ou la partie blanche des yeux devient jaune, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Les changements des battements de votre cœur (variation du rythme cardiaque) peuvent parfois survenir. Si vous avez des sensations vertigineuses, des étourdissements ou si vous avez la sensation de perdre connaissance, parlez-en immédiatement à votre médecin. Cela pourrait être les symptômes d'un problème cardiaque sévère.
- Peu fréquemment, des problèmes hépatiques peuvent se produire. Votre médecin doit faire des tests sanguins avant le début de votre traitement par REYATAZ et pendant le traitement. Si vous avez des problèmes hépatiques, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C, vous pouvez avoir une aggravation de ces problèmes. Si vous avez une urine foncée (couleur thé), des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux, des douleurs au niveau de l'estomac, des nausées ou des selles pâles, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Peu fréquemment, des problèmes de vésicule biliaire se produisent chez les personnes prenant REYATAZ. Les symptômes liés aux problèmes de vésicule biliaire peuvent inclure des douleurs au niveau de l'estomac partie droite ou partie moyenne supérieure, des nausées, des vomissements, de la fièvre ou un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux.
- REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.
- Peu fréquemment, des calculs rénaux peuvent survenir chez les personnes prenant REYATAZ. Si vous ressentez des symptômes de calculs rénaux qui peuvent inclure des douleurs dans le bas du dos ou du bas-ventre, du sang dans vos urines ou des douleurs quand vous urinez, parlez-en immédiatement à votre médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients traités par REYATAZ comme suit :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- vomissements, diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac), nausées, dyspepsie (indigestion)
- fatigue (épuisement)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- hypersensibilité (réaction allergique)
- asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)

- perte de poids, prise de poids, anorexie (perte d'appétit), augmentation d'appétit
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- désorientation, amnésie (perte de mémoire), vertiges, somnolence (envie de dormir), rêves anormaux.
- syncope (évanouissement), hypertension (augmentation de la pression artérielle)
- dyspnée (essoufflement)
- pancréatite (inflammation du pancréas), gastrite (inflammation de l'estomac), stomatite aphteuse (ulcères buccaux et herpès), dysgueusie (altération du goût), flatulence (aérophagie), sécheresse de la bouche, distension abdominale
- angioœdème (gonflement sévère de la peau et autres tissus le plus souvent les lèvres ou les yeux)
- alopecie (chute ou perte des cheveux inhabituelle), prurit (démangeaison)
- atrophie musculaire (rétrécissement musculaire), arthralgie (douleur articulaire), myalgie (douleur musculaire)
- néphrite interstitielle (inflammation du rein), hématurie (sang dans les urines), protéinurie (excès de protéines dans les urines), pollakiurie (fréquence augmentée des mictions)
- gynécomastie (inflammation de la glande mammaire chez l'homme)
- douleur thoracique, malaise (se sentir mal d'une manière générale), fièvre
- insomnie (difficultés d'endormissement)

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- démarche anormale (manière inhabituelle de marcher)
- oedème (gonflement),
- hépatosplénomégalie (augmentation de la taille du foie et de la rate)
- myopathie (douleurs musculaires, faiblesse musculaire, non causée par l'exercice physique)
- douleur rénale

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver REYATAZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, l'étui ou la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient REYATAZ

- La substance active est l'atazanavir. Chaque gélule contient 200 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

- Les autres composants sont de la crospovidone, du lactose monohydraté et du stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule et l'encre d'imprimerie contiennent de la gélatine, de la gomme laque, de l'hydroxyde d'ammonium, de la siméthicone, du propylène glycol, de l'indigotine (E132) et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que REYATAZ et contenu de l'emballage extérieur

Chaque gélule de REYATAZ 200 mg contient 200 mg d'atazanavir.
Gélule opaque bleue imprimée avec de l'encre blanche avec « BMS 200 mg » d'un côté et « 3631 » de l'autre côté.

REYATAZ 200 mg gélule est disponible dans des flacons de 60 gélules. Un carton peut contenir un ou trois flacons de 60 gélules chacun.

REYATAZ 200 mg gélule est également disponible dans des boîtes de 60 gélules conditionnées sous plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

REYATAZ 300 mg gélules atazanavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ
3. Comment prendre REYATAZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver REYATAZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé ?

REYATAZ est un médicament antiviral (ou antirétroviral). Il appartient à un groupe d'antirétroviraux appelés *inhibiteurs de protéase*. Ces médicaments contrôlent l'infection par le VIH en bloquant une protéine dont le VIH a besoin pour se multiplier. Ils agissent en réduisant la quantité de virus dans le sang et ceci par conséquent renforce votre système immunitaire. Ainsi REYATAZ réduit le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

REYATAZ gélules peut être utilisé par les adultes et enfants âgés de 6 ans ou plus. Votre médecin vous a prescrit REYATAZ parce que vous êtes contaminé par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Il est habituellement prescrit en association avec d'autres antirétroviraux. Votre médecin discutera avec vous de la meilleure association de traitements avec REYATAZ dans votre cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ

Ne prenez jamais REYATAZ

- **si vous êtes allergique** à l'atazanavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- **si vous avez des problèmes hépatiques modérés à sévères.** Votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre REYATAZ.
- **si vous prenez les traitements suivants :** voir également *Autres médicaments et REYATAZ*
 - rifampicine, antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose
 - astémizole ou terfénadine (communément utilisés dans le traitement des symptômes allergiques, ces traitements pouvant être délivrés sans prescription médicale) ; cisapride (utilisé dans le traitement du reflux gastrique, parfois appelé brûlures d'estomac) ; pimozide (utilisé dans le traitement de la schizophrénie) ; quinidine ou bépridil (utilisés pour corriger le rythme cardiaque) ; ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine (utilisées dans le traitement des maux de tête) ; et l'alfuzosine (utilisée pour traiter l'hypertrophie de la prostate)

- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ; lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie)
- les traitements contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes)
- midazolam administré par voie orale et triazolam (utilisés pour traiter les troubles du sommeil et/ou soulager l'anxiété)
- lomitapide, simvastatine et lovastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir, et l'association à dose fixe de glecaprévir/pibrentasvir (utilisées pour traiter l'hépatite C chronique)
- apalutamide (utilisé pour traiter le cancer de la prostate)

Ne prenez pas le sildénafil avec REYATAZ quand le sildénafil est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Le sildénafil est également utilisé pour traiter le dysfonctionnement érectile. Informez votre médecin si vous utilisez le sildénafil pour traiter le dysfonctionnement érectile.

Indiquez à votre médecin si vous prenez un de ces médicaments.

Avertissements et précautions

REYATAZ ne guérit pas votre infection par le VIH. Vous pouvez continuer à développer des infections ou autres maladies liées à l'infection par le VIH.

Certaines personnes nécessitent des précautions particulières avant ou pendant la prise de REYATAZ. Adressez vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre REYATAZ, vous devez informer votre médecin :

- si vous avez une hépatite B ou C
- si vous développez des signes ou des symptômes de calculs biliaires (douleur sur le côté droit de votre estomac)
- si vous avez une hémophilie de type A ou B
- si vous nécessitez une hémodialyse

REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.

Des calculs rénaux ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Si vous présentez des signes ou des symptômes de calculs rénaux (douleur sur le côté, sang dans les urines, douleurs quand vous urinez), veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des

nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'hyperbilirubinémie (une augmentation du taux de bilirubine dans le sang) ont été rapportés chez des patients sous REYATAZ. Les signes peuvent être un léger jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'éruption cutanée grave, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée.

Si vous remarquez un changement dans la manière dont votre cœur bat (changements du rythme cardiaque), veuillez en informer votre médecin. Les enfants recevant REYATAZ peuvent avoir besoin d'une surveillance cardiaque. Le médecin de votre enfant décidera si une telle surveillance est nécessaire.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg. L'utilisation de REYATAZ chez les enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg n'a pas été étudiée en raison du risque de complications graves.

Autres médicaments et REYATAZ

REYATAZ ne peut pas être pris avec certains médicaments. Ceux-ci sont listés au début de la section 2 intitulée « Ne prenez jamais REYATAZ ».

D'autres traitements ne devraient pas être associés à REYATAZ. Informez votre médecin ou pharmacien, si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- autres médicaments traitant l'infection par le VIH (ex : indinavir, névirapine et éfavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- sildénafil, vardénafil ou tadalafil (utilisé par les hommes pour traiter l'impuissance (troubles de l'érection))
- si vous prenez une contraception orale ("**la pilule**") avec REYATAZ pour éviter une grossesse, veuillez la prendre conformément à la prescription de votre médecin et n'oubliez aucune prise
- médicaments utilisés pour traiter les maladies liées à l'acidité gastrique (ex : les antiacides à prendre une heure avant la prise de REYATAZ ou 2 heures après la prise de REYATAZ, les antagonistes des récepteurs H₂ comme la famotidine et les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole)
- médicaments réduisant la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou corrigeant le rythme cardiaque (amiodarone, diltiazem, lidocaïne injectable, vérapamil)
- atorvastatine, pravastatine et fluvastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- salmétérol (utilisé pour traiter l'asthme)
- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus (médicaments immunosuppresseurs)
- certains antibiotiques (rifabutine, clarithromycine)
- kétoconazole, itraconazole et voriconazole (antifongiques)
- apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel, prasugrel et ticagrèlor (utilisés pour réduire la coagulation sanguine)
- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et lamotrigine (antiépileptiques)
- encorafénib, ivosidénib et irinotécan (utilisé dans le traitement du cancer)
- élagolix (antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines, utilisés pour traiter les douleurs intenses dues à l'endométriose)
- fostamatinib (utilisé pour traiter la thrombocytopénie immunitaire chronique)

- les sédatifs (par exemple le midazolam administré par voie intraveineuse)
- buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes et la douleur)
- corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues ; y compris dexaméthasone).

Il peut exister des interactions entre certains médicaments et le ritonavir, un médicament pris avec REYATAZ. Il est important d'informer votre médecin si vous prenez un corticostéroïde inhalé ou nasal (administré dans le nez), y compris de la fluticasone ou du budésonide (administrés pour traiter les symptômes allergiques ou l'asthme).

REYATAZ avec des aliments et boissons

Il est important de prendre REYATAZ avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle) car cela favorise l'absorption du médicament par votre corps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'atazanavir, la substance active de REYATAZ, est excrétée dans le lait maternel humain. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par REYATAZ.

L'allaitement *n'est pas recommandé* chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous *devez en discuter avec* votre médecin *dès que possible*.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous avez des vertiges ou la tête qui tourne, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et contactez immédiatement votre médecin.

REYATAZ contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres (ex : lactose), contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre REYATAZ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin. Dans ces conditions, ce médicament sera efficace et le risque pour le virus de développer une résistance au traitement sera réduit.

La dose recommandée de REYATAZ gélules chez l'adulte est 300 mg une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour et avec de la nourriture, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin peut être amené à ajuster la dose de REYATAZ en fonction du traitement antirétroviral associé.

Pour les enfants (âgés de 6 à 18 ans), le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient en tenant compte du poids de votre enfant. La dose de REYATAZ gélules pour enfants est calculée par rapport au poids et elle est prise une fois par jour avec de la nourriture associé à 100 mg de ritonavir (voir ci-dessous).

Poids corporel (kg)	Dose de REYATAZ une fois par jour (mg)	Dose de Ritonavir* une fois par jour (mg)
de 15 à moins de 35	200	100
au moins 35	300	100

*Ritonavir gélules, comprimés ou poudre orale peuvent être utilisés.

REYATAZ est aussi disponible en poudre orale pour une utilisation chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg. Le passage de REYATAZ poudre orale à REYATAZ gélules est à privilégier dès que les patients sont capables d'avaler des gélules.

Un changement de la dose peut être nécessaire en cas de période de transition entre la forme poudre orale et la forme gélules. Votre médecin décidera de la bonne dose en fonction du poids de votre enfant.

Il n'existe pas de recommandations de dose pour le REYATAZ chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois.

Prenez REYATAZ gélules avec de la nourriture (repas normal ou collation substantielle). Avalez les gélules en entier. **N'ouvrez pas les gélules.**

Si vous avez pris plus de REYATAZ que vous n'auriez dû

Un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse) et un rythme cardiaque irrégulier (prolongation de l'intervalle QT) peuvent se produire si vous ou votre enfant prenez trop de REYATAZ.

Si vous avez pris accidentellement plus de REYATAZ gélules que votre médecin ne l'avait recommandé, vous devez d'abord le contacter ou vous rendre à l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre REYATAZ

Si vous avez oublié une prise, prenez-la le plus tôt possible avec de la nourriture puis reprenez la dose suivante selon le schéma habituel. Si vous êtes proche du moment de la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante comme d'habitude. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.**

Si vous arrêtez de prendre REYATAZ

Ne pas arrêter le traitement par REYATAZ sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à REYATAZ ou à un médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Informez votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un des effets indésirables graves suivants :

- Une éruption cutanée, des démangeaisons, qui peuvent parfois être sévères, ont été rapportées. L'éruption disparaît généralement dans les 2 semaines sans aucune modification de votre traitement par REYATAZ. Une éruption cutanée sévère peut apparaître en association avec d'autres symptômes qui pourraient être graves. Cessez de prendre REYATAZ et informez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec des symptômes pseudo-grippaux, des cloques, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs musculaires ou articulaires, un gonflement du visage, une inflammation de l'œil qui provoque des rougeurs (conjonctivite), une douleur, de la chaleur, ou des renflements rouges (nodules).
- Un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux causé par un taux élevé de bilirubine dans votre sang a été fréquemment rapporté. Cet effet secondaire n'est généralement pas dangereux chez les adultes et enfants âgés de plus de 3 mois ; mais il pourrait être un symptôme d'un problème plus sévère. Si votre peau ou la partie blanche des yeux devient jaune, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Les changements des battements de votre cœur (variation du rythme cardiaque) peuvent parfois survenir. Si vous avez des sensations vertigineuses, des étourdissements ou si vous avez la sensation de perdre connaissance, parlez-en immédiatement à votre médecin. Cela pourrait être les symptômes d'un problème cardiaque sévère.
- Peu fréquemment, des problèmes hépatiques peuvent se produire. Votre médecin doit faire des tests sanguins avant le début de votre traitement par REYATAZ et pendant le traitement. Si vous avez des problèmes hépatiques, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C, vous pouvez avoir une aggravation de ces problèmes. Si vous avez une urine foncée (couleur thé), des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux, des douleurs au niveau de l'estomac, des nausées ou des selles pâles, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Peu fréquemment, des problèmes de vésicule biliaire se produisent chez les personnes prenant REYATAZ. Les symptômes liés aux problèmes de vésicule biliaire peuvent inclure des douleurs au niveau de l'estomac partie droite ou partie moyenne supérieure, des nausées, des vomissements, de la fièvre ou un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux.
- REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.
- Peu fréquemment, des calculs rénaux peuvent survenir chez les personnes prenant REYATAZ. Si vous ressentez des symptômes de calculs rénaux qui peuvent inclure des douleurs dans le bas du dos ou du bas-ventre, du sang dans vos urines ou des douleurs quand vous urinez, parlez-en immédiatement à votre médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients traités par REYATAZ comme suit :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- vomissements, diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac), nausées, dyspepsie (indigestion)
- fatigue (épuisement)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- hypersensibilité (réaction allergique)

- asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)
- perte de poids, prise de poids, anorexie (perte d'appétit), augmentation d'appétit
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- désorientation, amnésie (perte de mémoire), vertiges, somnolence (envie de dormir), rêves anormaux.
- syncope (évanouissement), hypertension (augmentation de la pression artérielle)
- dyspnée (essoufflement)
- pancréatite (inflammation du pancréas), gastrite (inflammation de l'estomac), stomatite aphteuse (ulcères buccaux et herpès), dysgueusie (altération du goût), flatulence (aérophagie), sécheresse de la bouche, distension abdominale
- angioœdème (gonflement sévère de la peau et autres tissus le plus souvent les lèvres ou les yeux)
- alopecie (chute ou perte des cheveux inhabituelle), prurit (démangeaison)
- atrophie musculaire (rétrécissement musculaire), arthralgie (douleur articulaire), myalgie (douleur musculaire)
- néphrite interstitielle (inflammation du rein), hématurie (sang dans les urines), protéinurie (excès de protéines dans les urines), pollakiurie (fréquence augmentée des mictions)
- gynécomastie (inflammation de la glande mammaire chez l'homme)
- douleur thoracique, malaise (se sentir mal d'une manière générale), fièvre
- insomnie (difficultés d'endormissement)

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- démarche anormale (manière inhabituelle de marcher)
- oedème (gonflement),
- hépatosplénomégalie (augmentation de la taille du foie et de la rate)
- myopathie (douleurs musculaires, faiblesse musculaire, non causée par l'exercice physique)
- douleur rénale

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver REYATAZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, l'étui ou la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient REYATAZ

- La substance active est l'atazanavir. Chaque gélule contient 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).

- Les autres composants sont de la crospovidone, du lactose monohydraté et du stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule et l'encre d'imprimerie contiennent de la gélatine, de la gomme laque, de l'hydroxyde d'ammonium, de la siméthicone, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, du propylène glycol, de l'indigotine (E132) et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que REYATAZ et contenu de l'emballage extérieur

Chaque gélule de REYATAZ 300 mg contient 300 mg d'atazanavir.
Gélule opaque rouge et bleue imprimée avec de l'encre blanche avec « BMS 300 mg » d'un côté et « 3622 » de l'autre côté.

REYATAZ 300 mg gélule est disponible dans des flacons de 30 gélules. Chaque étui contient 1 ou 3 flacons de 30 gélules.

REYATAZ 300 mg gélule est également disponible dans des boîtes de 30 gélules conditionnées sous plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information de l'utilisateur

REYATAZ 50 mg poudre orale atazanavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ
3. Comment prendre REYATAZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver REYATAZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que REYATAZ et dans quel cas est-il utilisé ?

REYATAZ est un médicament antiviral (ou antirétroviral). Il appartient à un groupe d'antirétroviraux appelés *inhibiteurs de protéase*. Ces médicaments contrôlent l'infection par le VIH en bloquant une protéine dont le VIH a besoin pour se multiplier. Ils agissent en réduisant la quantité de virus dans le sang et ceci par conséquent renforce votre système immunitaire. Ainsi REYATAZ réduit le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

REYATAZ poudre orale peut être utilisé chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg (voir rubrique 3 Comment prendre REYATAZ). Votre médecin vous a prescrit REYATAZ parce que vous êtes contaminé par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Il doit toujours être utilisé avec une faible dose de ritonavir et associé à d'autres médicaments contre le VIH. Votre médecin discutera avec vous de la meilleure association de traitements avec REYATAZ dans votre cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REYATAZ

Ne prenez jamais REYATAZ

- **si vous êtes allergique** à l'atazanavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- **si vous avez des problèmes hépatiques modérés à sévères.** Votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre REYATAZ.
- **si vous prenez les traitements suivants :** voir également *Autres médicaments et REYATAZ*
 - rifampicine, antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose
 - astémizole ou terfénadine (communément utilisés dans le traitement des symptômes allergiques, ces traitements pouvant être délivrés sans prescription médicale) ; cisapride (utilisé dans le traitement du reflux gastrique, parfois appelé brûlures d'estomac) ; pimozide (utilisé dans le traitement de la schizophrénie) ; quinidine ou bépridil (utilisés pour corriger le rythme cardiaque) ; ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine,

- méthylergonovine (utilisées dans le traitement des maux de tête) ; et l'alfuzosine (utilisée pour traiter l'hypertrophie de la prostate)
- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ; lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie)
- les traitements contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes)
- midazolam administré par voie orale et triazolam (utilisés pour traiter les troubles du sommeil et/ou soulager l'anxiété)
- lomitapide, simvastatine et lovastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin).
- produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir, et l'association à dose fixe de glecaprévir/pibrentasvir (utilisées pour traiter l'hépatite C chronique)
- apalutamide (utilisé pour traiter le cancer de la prostate)

Ne prenez pas le sildénafil avec REYATAZ quand le sildénafil est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Le sildénafil est également utilisé pour traiter le dysfonctionnement érectile. Informez votre médecin si vous utilisez le sildénafil pour traiter le dysfonctionnement érectile.

Indiquez à votre médecin si vous prenez un de ces médicaments.

Avertissements et précautions

REYATAZ ne guérit pas votre infection par le VIH. Vous pouvez continuer à développer des infections ou autres maladies liées à l'infection par le VIH.

Certaines personnes nécessitent des précautions particulières avant ou pendant la prise de REYATAZ. Adressez vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre REYATAZ, vous devez informer votre médecin :

- si vous avez une hépatite B ou C
- si vous développez des signes ou des symptômes de calculs biliaires (douleur sur le côté droit de votre estomac)
- si vous avez une hémophilie de type A ou B
- si vous nécessitez une hémodialyse

REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.

Des calculs rénaux ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Si vous présentez des signes ou des symptômes de calculs rénaux (douleur sur le côté, sang dans les urines, douleurs quand vous urinez), veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os).

La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'hyperbilirubinémie (une augmentation du taux de bilirubine dans le sang) ont été rapportés chez des patients sous REYATAZ. Les signes peuvent être un léger jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des cas d'éruption cutanée grave, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportés chez des patients prenant REYATAZ. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée.

Si vous remarquez un changement dans la manière dont votre cœur bat (changements du rythme cardiaque), veuillez en informer votre médecin. Les enfants recevant REYATAZ peuvent avoir besoin d'une surveillance cardiaque. Le médecin de votre enfant décidera si une telle surveillance est nécessaire.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg. L'utilisation de REYATAZ chez les enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg n'a pas été étudiée en raison du risque de complications graves.

Autres médicaments et REYATAZ

REYATAZ ne peut pas être pris avec certains médicaments. Ceux-ci sont listés au début de la section 2 intitulée « Ne prenez jamais REYATAZ ».

D'autres traitements ne devraient pas être associés à REYATAZ. Informez votre médecin ou pharmacien, si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- autres médicaments traitant l'infection par le VIH (ex : indinavir, névirapine et éfavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- sildénafil, vardenafil ou tadalafil (utilisé par les hommes pour traiter l'impuissance (troubles de l'érection))
- si vous prenez une contraception orale ("**la pilule**") avec REYATAZ pour éviter une grossesse, veuillez la prendre conformément à la prescription de votre médecin et n'oubliez aucune prise
- médicaments utilisés pour traiter les maladies liées à l'acidité gastrique (ex : les antiacides à prendre une heure avant la prise de REYATAZ ou 2 heures après la prise de REYATAZ, les antagonistes des récepteurs H₂ comme la famotidine et les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole)
- médicaments réduisant la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou corrigeant le rythme cardiaque (amiodarone, diltiazem, lidocaïne injectable, vérapamil)
- atorvastatine, pravastatine et fluvastatine (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- salmétérol (utilisé pour traiter l'asthme)
- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus (médicaments immunosuppresseurs)
- certains antibiotiques (rifabutine, clarithromycine)
- kétoconazole, itraconazole et voriconazole (antifongiques)
- apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel, prasugrel et ticagrélor (utilisés pour réduire la coagulation sanguine)
- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et lamotrigine (antiépileptiques)
- encorafénib, ivosidénib et irinotécan (utilisé dans le traitement du cancer)

- élagolix (antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines, utilisés pour traiter les douleurs intenses dues à l'endométriose)
- fostamatinib (utilisé pour traiter la thrombocytopénie immunitaire chronique)
- les sédatifs (par exemple le midazolam administré par voie intraveineuse)
- buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes et la douleur)
- corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues ; y compris dexaméthasone).

Il peut exister des interactions entre certains médicaments et le ritonavir, un médicament pris avec REYATAZ. Il est important d'informer votre médecin si vous prenez un corticostéroïde inhalé ou nasal (administré dans le nez), y compris de la fluticasone ou du budésonide (administrés pour traiter les symptômes allergiques ou l'asthme).

REYATAZ avec des aliments et boissons

Voir rubrique 3 Comment prendre REYATAZ.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'atazanavir, la substance active de REYATAZ, est excrétée dans le lait maternel humain. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par REYATAZ.

L'allaitement *n'est pas recommandé* chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous *devez en discuter avec* votre médecin *dès que possible*.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous avez des vertiges ou la tête qui tourne, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et contactez immédiatement votre médecin

REYATAZ poudre orale contient :

- 63 mg d'aspartame par sachet. L'aspartame est composé de phénylalanine. Il peut être nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare dans laquelle la phénylalanine s'accumule parce que le corps ne peut pas l'éliminer correctement.
- 1,3 g de saccharose par sachet. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints de diabète sucré. Peut être nocif pour les dents. Si votre médecin vous a dit que votre enfant a une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de donner ce médicament à votre enfant.

3. Comment prendre REYATAZ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin. Dans ces conditions, ce médicament sera efficace et le risque pour le virus de développer une résistance au traitement sera réduit.

Pour les enfants (âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg), le médecin de votre enfant décidera de la bonne dose en fonction du poids de votre enfant. La dose de REYATAZ poudre orale chez les enfants est calculée en fonction du poids et doit être prise une fois par jour avec de la nourriture et du ritonavir comme indiqué ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Dose de REYATAZ une fois par jour (mg)	Dose de Ritonavir une fois par jour (mg)
Au moins 5 à moins de 15	200 mg (4 sachets ^a)	80 mg ^b
Au moins 15 à moins de 35	250 mg (5 sachets ^a)	80 mg ^b
Au moins 35	300 mg (6 sachets ^a)	100 mg ^c

^aChaque sachet contient 50 mg de REYATAZ

^bRitonavir solution buvable

^cRitonavir solution buvable ou capsule/comprimé

REYATAZ est également disponible sous forme de gélules pour les adultes et les enfants âgés d'au moins 6 ans qui pèsent au moins 15 kg et qui sont capables d'avaler des gélules. Le passage de REYATAZ poudre orale à REYATAZ gélules est à privilégier dès que les patients sont capables d'avaler des gélules.

Un changement de la dose peut être nécessaire en cas de période de transition entre la forme poudre orale et la forme gélules. Votre médecin décidera de la bonne dose en fonction du poids de votre enfant.

Il n'existe pas de recommandations de dose pour le REYATAZ chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois.

Instructions d'utilisation pour REYATAZ poudre orale :

- Pour les enfants qui sont capables de boire dans une tasse, REYATAZ poudre orale doit être pris avec de la nourriture ou des boissons. Si REYATAZ poudre orale est mélangé avec de l'eau, de la nourriture doit également être prise en même temps.
- Pour les enfants qui ne peuvent pas manger de la nourriture solide ou boire dans une tasse, REYATAZ poudre orale doit être mélangé avec les préparations pour nourrissons et doit être donné en utilisant une seringue pour administration orale. Demandez à votre pharmacien une seringue pour administration orale. Ne pas utiliser de biberon pour nourrisson pour donner le mélange de REYATAZ avec des préparations pour nourrissons.
- Voir les "Instructions pour l'utilisation" à la fin de la notice pour savoir comment préparer et donner une dose de REYATAZ poudre orale.
- REYATAZ poudre orale doit être administré dans les 60 minutes de mélange.

Si vous avez pris plus de REYATAZ que vous n'auriez dû

Un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse) et un rythme cardiaque irrégulier (prolongation de l'intervalle QT) peuvent se produire si vous ou votre enfant prenez trop de REYATAZ.

Si vous avez pris accidentellement plus de REYATAZ gélules que votre médecin ne l'avait recommandé, vous devez d'abord le contacter ou vous rendre à l'hôpital le plus proche pour obtenir un avis.

Si vous oubliez de prendre REYATAZ

Si vous avez oublié une prise ou si vous avez oublié de donner une prise à votre enfant, donnez-la ou prenez-la le plus tôt possible avec de la nourriture puis reprenez ou donnez la dose suivante selon le schéma habituel. Si vous êtes proche du moment de votre prise suivante ou de celle de votre enfant, ne prenez pas ou ne donnez pas la dose oubliée. Attendez et prenez ou donnez la dose suivante comme d'habitude. **Ne prenez pas ou ne donnez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.**

Si vous arrêtez de prendre REYATAZ

Ne pas arrêter le traitement par REYATAZ sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables dus à REYATAZ ou à un médicament associé ou aux complications de l'infection par le VIH. Informez votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un des effets indésirables graves suivants :

- Une éruption cutanée, des démangeaisons, qui peuvent parfois être sévères, ont été rapportées. L'éruption disparaît généralement dans les 2 semaines sans aucune modification de votre traitement par REYATAZ. Une éruption cutanée sévère peut apparaître en association avec d'autres symptômes qui pourraient être graves. Cessez de prendre REYATAZ et informez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec des symptômes pseudo-grippaux, des cloques, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs musculaires ou articulaires, un gonflement du visage, une inflammation de l'œil qui provoque des rougeurs (conjonctivite), une douleur, de la chaleur, ou des renflements rouges (nodules).
- Un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux causé par un taux élevé de bilirubine dans votre sang a été fréquemment rapporté. Cet effet secondaire n'est généralement pas dangereux chez les adultes et enfants âgés de plus de 3 mois ; mais il pourrait être un symptôme d'un problème plus sévère. Si votre peau ou la partie blanche des yeux devient jaune, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Les changements des battements de votre cœur (variation du rythme cardiaque) peuvent parfois survenir. Si vous avez des sensations vertigineuses, des étourdissements ou si vous avez la sensation de perdre connaissance, parlez-en immédiatement à votre médecin. Cela pourrait être les symptômes d'un problème cardiaque sévère.
- Peu fréquemment, des problèmes hépatiques peuvent se produire. Votre médecin doit faire des tests sanguins avant le début de votre traitement par REYATAZ et pendant le traitement. Si vous avez des problèmes hépatiques, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C, vous pouvez avoir une aggravation de ces problèmes. Si vous avez une urine foncée (couleur thé), des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux, des douleurs au niveau de l'estomac, des nausées ou des selles pâles, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Peu fréquemment, des problèmes de vésicule biliaire se produisent chez les personnes prenant REYATAZ. Les symptômes liés aux problèmes de vésicule biliaire peuvent inclure des douleurs au niveau de l'estomac partie droite ou partie moyenne supérieure, des nausées, des vomissements, de la fièvre ou un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux.

- REYATAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.
- Peu fréquemment, des calculs rénaux peuvent survenir chez les personnes prenant REYATAZ. Si vous ressentez des symptômes de calculs rénaux qui peuvent inclure des douleurs dans le bas du dos ou du bas-ventre, du sang dans vos urines ou des douleurs quand vous urinez, parlez-en immédiatement à votre médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients traités par REYATAZ comme suit :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- vomissements, diarrhée, douleur abdominale (inconfort lié aux douleurs d'estomac), nausées, dyspepsie (indigestion)
- fatigue (épuisement)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes)
- hypersensibilité (réaction allergique)
- asthénie (lassitude ou faiblesse inhabituelle)
- perte de poids, prise de poids, anorexie (perte d'appétit), augmentation d'appétit
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- désorientation, amnésie (perte de mémoire), vertiges, somnolence (envie de dormir), rêves anormaux.
- syncope (évanouissement), hypertension (augmentation de la pression artérielle)
- dyspnée (essoufflement)
- pancréatite (inflammation du pancréas), gastrite (inflammation de l'estomac), stomatite aphteuse (ulcères buccaux et herpès), dysgueusie (altération du goût), flatulence (aérophagie), sécheresse de la bouche, distension abdominale
- angioœdème (gonflement sévère de la peau et autres tissus le plus souvent les lèvres ou les yeux)
- alopecie (chute ou perte des cheveux inhabituelle), prurit (démangeaison)
- atrophie musculaire (rétrécissement musculaire), arthralgie (douleur articulaire), myalgie (douleur musculaire)
- néphrite interstitielle (inflammation du rein), hématurie (sang dans les urines), protéinurie (excès de protéines dans les urines), pollakiurie (fréquence augmentée des mictions)
- gynécomastie (inflammation de la glande mammaire chez l'homme)
- douleur thoracique, malaise (se sentir mal d'une manière générale), fièvre
- insomnie (difficultés d'endormissement)

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- démarche anormale (manière inhabituelle de marcher)
- œdème (gonflement),
- hépatosplénomégalie (augmentation de la taille du foie et de la rate)
- myopathie (douleurs musculaires, faiblesse musculaire, non causée par l'exercice physique)
- douleur rénale

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver REYATAZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas de médicament après la date de péremption indiquée sur le carton ou sur le sachet. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation. N'ouvrez pas le sachet avant d'être prêt à l'utiliser.

Après avoir mélangé la poudre orale avec de la nourriture ou des boissons, elle peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) jusqu'à 1 heure.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient REYATAZ

- La substance active est l'atazanavir. Chaque sachet contient 50 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).
- Les autres composants sont aspartame (E951), saccharose et arôme orange vanille.

Qu'est-ce que REYATAZ et contenu de l'emballage extérieur

Chaque sachet de REYATAZ 50 mg poudre orale contient 50 mg d'atazanavir.

Une taille de conditionnement est disponible : 1 carton avec 30 sachets.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions pour l'utilisation

Ces instructions vous montrent comment préparer et donner une dose de REYATAZ poudre orale. Assurez-vous de lire et de comprendre ces instructions avant de donner ce médicament à votre enfant. Le médecin de votre enfant décidera de la posologie en fonction de l'âge et le poids de votre enfant.

Toujours donner à votre enfant le médicament dans les 60 minutes suivant le mélange.

Avant de prendre le médicament

1. Déterminez la dose et le nombre de sachets de REYATAZ poudre orale nécessaires (voir la rubrique 3 Comment prendre REYATAZ).
2. Avant de l'utiliser, secouez le sachet. Coupez chaque sachet le long de la ligne pointillée.
3. Choisissez les instructions appropriées listées ci-dessous pour administrer REYATAZ poudre orale à votre enfant. Des volumes ou quantités plus importants de préparation liquide pour nourrissons, de boissons ou de nourriture peuvent être utilisés. Veillez à ce que toute la préparation pour nourrissons, la boisson ou la nourriture contenant le médicament soit prise.

Préparation et prise du médicament avec une préparation liquide pour nourrissons à l'aide d'un petit récipient dédié au médicament ou d'une petite tasse et d'une seringue (demandez à votre pharmacien une seringue pour voie orale) :

1. Prenez un récipient dédié au médicament ou une petite tasse et mettez le contenu du sachet dans une tasse ou un petit récipient.
2. Ajoutez 10 mL de la préparation liquide pour nourrissons et mélangez avec une cuillère.
3. Mettre l'embout de la seringue pour administration orale dans le mélange et tirer sur le piston jusqu'à remplissage de la la seringue de la quantité complète de préparation liquide pour nourrisson.
4. Placez la seringue dans la bouche de votre enfant vers la joue et poussez le piston vers le bas pour libérer le médicament.
5. Mettez encore 10 mL de préparation pour nourrissons dans la tasse ou le récipient et rincez le restant de la poudre orale de la tasse ou du récipient.
6. Mettez l'embout de la seringue dans le mélange et tirez le piston jusqu'à ce que la quantité totale de préparation pour nourrissons soit aspirée.
7. Placez la seringue dans la bouche de votre enfant vers la joue et poussez le piston vers le bas pour libérer le médicament.
8. Donnez à votre enfant la dose recommandée de ritonavir immédiatement après avoir donné REYATAZ poudre orale.

Préparation et prise du médicament avec des boissons

1. Versez le contenu du sachet dans une petite tasse.
2. Ajoutez 30 mL de boisson et mélangez avec une cuillère.
3. Faites boire le mélange à l'enfant.
4. Ajoutez 15 mL de boisson, mélangez et faites boire le mélange à l'enfant.
5. Si l'eau est utilisée, de la nourriture doit être prise en même temps.

Préparation et prise du médicament avec de la nourriture

1. Remplissez un petit récipient avec le contenu du sachet.
2. Ajoutez un minimum d'une cuillère à soupe de nourriture et mélangez.
3. Nourrissez votre enfant avec le mélange.
4. Ajoutez une cuillère à soupe supplémentaire dans le récipient, mélangez et nourrissez à nouveau votre enfant.

Si vous avez des questions sur la façon de préparer ou de donner une dose de REYATAZ poudre orale, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière.