

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atazanavir Krka 150 mg gélules
Atazanavir Krka 200 mg gélules
Atazanavir Krka 300 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Atazanavir Krka 150 mg gélules

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

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 79,43 mg de lactose monohydraté.

Atazanavir Krka 200 mg gélules

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

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 105,91 mg de lactose monohydraté.

Atazanavir Krka 300 mg gélules

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

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 158,86 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Atazanavir Krka 150 mg gélules

Gélule de gélatine de taille 1. Le corps de la gélule est blanc ou presque blanc, la coiffe de la gélule est de couleur orange-brunâtre. La marque A150 est imprimée en noir sur la coiffe de la gélule. Le contenu de la gélule est une poudre blanc-jaunâtre à blanc-jaune.

Atazanavir Krka 200 mg gélules

Gélule de gélatine de taille 0. Le corps et la coiffe de la gélule sont de couleur orange-brunâtre. La marque A200 est imprimée en noir sur la coiffe de la gélule. Le contenu de la gélule est une poudre blanc-jaunâtre à blanc-jaune.

Atazanavir Krka 300 mg gélules

Gélule de gélatine de taille 00. Le corps de la gélule est blanc ou presque blanc, la coiffe de la gélule est de couleur brun foncé. La marque A300 est imprimée en blanc sur la coiffe de la gélule. Le contenu de la gélule est une poudre blanc-jaunâtre à blanc-jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka 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. Atazanavir Krka gélules doit être associé au ritonavir et doit être pris avec de la nourriture.

Tableau 1 : Dose pédiatrique d'Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka une fois par jour	Dose de ritonavir ^a une fois par jour
15 à moins de 35	200 mg	100 mg
au moins 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir gélules, comprimés ou solution buvable.

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

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

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

L'atazanavir associé au ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, Atazanavir Krka associé au ritonavir doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Atazanavir Krka 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 de l'atazanavir boosté par le ritonavir (voir rubrique 4.4), Atazanavir Krka non boosté peut être maintenu chez les patients présentant une

insuffisance hépatique légère à la dose de 400 mg, et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée avec une réduction de dose à 300 mg administrée une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Atazanavir Krka non boosté ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Grossesse et période du post-partum

Pendant les second et troisième trimestres de la grossesse :

Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka à 400 mg avec 100 mg de ritonavir accompagnée d'une surveillance des taux plasmatiques peut être envisagée (voir rubriques 4.6 et 5.2).
- Il n'est pas recommandé d'utiliser Atazanavir Krka 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)

Atazanavir Krka 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.

Atazanavir Krka est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). Atazanavir Krka 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, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépripil, 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).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Patients avec pathologies 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 l'atazanavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sévères. Les patients souffrant d'une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque plus élevé et potentiellement fatal d'effets indésirables hépatiques. Dans le cadre d'un traitement antiviral concomitant anti-hépatite B ou C, se référer également aux Résumés des Caractéristiques des Produits correspondants à ces médicaments (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique 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, Atazanavir Krka n'est pas recommandé chez les patients hémodialysés (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Allongement de l'intervalle QT : Des allongements asymptomatiques de l'espace PR liés à la dose ont été observés chez des patients recevant de l'atazanavir au cours d'études cliniques. Les médicaments connus pour induire des allongements de l'espace PR doivent être utilisés avec précaution. Chez les patients ayant des antécédents de troubles de la conduction cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré ou bloc de branche complet), Atazanavir Krka doit être utilisé avec précaution et seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 5.1). Atazanavir Krka 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 l'atazanavir (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 de l'atazanavir (voir rubrique 4.8). Des élévations des transaminases hépatiques associées à des élévations de la bilirubine, chez les patients recevant de l'atazanavir, doivent faire l'objet d'une recherche d'autres étiologies. Un traitement antirétroviral alternatif à Atazanavir Krka peut être envisagé si la jaunisse ou l'ictère scléral observé est jugé intolérable par le patient. Une réduction de la dose d'atazanavir pour pallier cet effet, n'est pas recommandée dans la mesure où cela peut entraîner une perte de l'efficacité thérapeutique et l'apparition de résistance.

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

Retrait du ritonavir uniquement dans des conditions d'utilisation restreintes

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

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

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

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

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

Cholélithiase

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

envisagé.

Maladie rénale chronique

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

Néphrolithiase

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

Syndrome de Restauration Immunitaire

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

Ostéonécrose

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

Eruptions cutanées et syndromes associés

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

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

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

Interactions avec d'autres médicaments

L'association d'Atazanavir Krka avec l'atorvastatine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'Atazanavir Krka avec la névirapine ou l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si la co-administration d'Atazanavir Krka et d'un INNTI est nécessaire, une augmentation de la dose d'Atazanavir Krka et de ritonavir respectivement à 400 mg et 200 mg, en association avec l'éfavirenz pourrait être envisagée avec une surveillance médicale étroite.

L'atazanavir est principalement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration d'Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka. La co-administration d'Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka associé au ritonavir n'est pas recommandée, à moins que l'évaluation du rapport bénéfice/risque ne justifie l'utilisation du voriconazole.

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

L'utilisation concomitante d'Atazanavir Krka/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 d'Atazanavir Krka peut entraîner une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol. La co-administration du salmétérol et d'Atazanavir Krka n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

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

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

Population pédiatrique

Sécurité d'emploi

Des allongements asymptomatiques de l'espace PR ont été plus fréquents chez les patients pédiatriques que chez l'adulte. Des cas de bloc atrioventriculaire asymptomatique de premier et de deuxième degré ont été rapportés chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.8).

Des précautions doivent être prises avec les médicaments connus pour induire des allongements de l'espace PR. Chez les patients pédiatriques avec des problèmes préexistants de conduction (bloc de branche de deuxième degré ou atrioventriculaire plus élevé ou complexe), Atazanavir Krka 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

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

L'atazanavir est métabolisé au niveau du foie par le CYP3A4. Il inhibe le CYP3A4. Par conséquent, Atazanavir Krka est contre-indiqué avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont un indice thérapeutique étroit : quétiapine, lurasidone, alfuzosine, astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, 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 d'atazanavir et de produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de grazoprévir et d'elbasvir et de l'augmentation potentielle du risque d'élévation des ALAT associée à des concentrations accrues de grazoprévir (voir rubrique 4.3). La co-administration d'atazanavir 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 l'atazanavir 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)	ASC d'atazanavir ↑43 % (↑30 % ↑57 %) C _{max} d'atazanavir ↑12 % (↑1 % ↑24 %) C _{min} d'atazanavir ↑23 % (↑13 % ↑134 %) ASC du grazoprévir : ↑958 %	L'administration concomitante d'atazanavir et d'elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée en raison d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques de grazoprévir et d'une augmentation potentielle du risque d'élévation

	<p>(↑678 % ↑1339 %) C_{\max} du grazoprévir : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) C_{\min} du grazoprévir : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)</p> <p>Les concentrations de grazoprévir étaient fortement augmentées lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir.</p>	des taux d'ALAT (voir rubrique 4.3).
<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} 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 atazanavir/ritonavir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir consiste en une inhibition de l'OATP1B, de la Pgp, et du CYP3A.</p>	<p>La co-administration d'atazanavir et de produits contenant du voxilaprèvir devrait augmenter la concentration de voxilaprèvir. La co-administration d'atazanavir et de traitements contenant du voxilaprèvir n'est pas recommandée.</p>
<p>Glecaprévir 300 mg / pibrentasvir 120 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour*)</p>	<p>ASC de glecaprévir : ↑553% (↑424% ↑714%) C_{\max} de glecaprévir ↑306% (↑215% ↑423%) C_{\min} de glecaprévir ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p>	<p>La co-administration d'atazanavir et de glecaprévir/pibrentasvir à dose fixe est contre-indiquée en raison de l'augmentation potentielle du risque d'élévation des ALAT, du fait d'une augmentation significative des</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 glecaprévir et pibrentasvir.</p>	concentrations plasmatiques du glecaprévir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3)
ANTIRETROVIRAUX		
<i>Inhibiteurs de protéase</i> : La co-administration d'atazanavir/ritonavir et d'autres inhibiteurs de protéase n'a pas été étudiée, mais elle serait susceptible d'induire une augmentation de l'exposition aux autres inhibiteurs de protéase. Par conséquent, une telle co-administration n'est pas recommandée.		
<p>Ritonavir 100 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour)</p> <p>Etudes conduites chez des patients infectés par le VIH</p>	<p>ASC d'atazanavir : ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* C_{max} d'atazanavir ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* C_{min} d'atazanavir ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)*</p> <p>* 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.</p>	Le ritonavir 100 mg une fois par jour agit en potentialisant la pharmacocinétique d'atazanavir.
Indinavir	L'indinavir est associé à une hyperbilirubinémie indirecte non conjuguée due à l'inhibition de l'UGT.	La co-administration d'atazanavir et de l'indinavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i>		
<p>Lamivudine 150 mg deux fois par jour + zidovudine 300 mg deux fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)</p>	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 coadministration de ces médicaments et d'atazanavir n'est pas supposée altérer significativement la pharmacocinétique de ces médicaments lorsqu'ils sont coadministrés.
Abacavir	La co-administration d'abacavir et d'atazanavir n'est pas supposée modifier significativement l'exposition à l'abacavir.	
<p>Didanosine 200 mg en dose unique (comprimés tamponnés) /stavudine 40 mg en dose unique (atazanavir 400 mg en dose unique)</p>	<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 %</p>	La didanosine doit être prise à jeun, 2 heures après l'atazanavir administré avec de la nourriture. Il n'est pas attendu une modification significative de l'exposition à la stavudine lors de la co-administration de la stavudine et de l'atazanavir.

	<p>↑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 coadministration avec la didanosine (comprimés tamponnés) et la stavudine. Le mécanisme de l'interaction est une diminution de la solubilité de l'atazanavir suite à l'augmentation du pH liée à la présence d'agents antiacides dans la didanosine, comprimés tamponnés. Aucun effet significatif sur les concentrations de didanosine et de stavudine n'a été observé.</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 100 mg une fois par jour)</p> <p>300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivalent 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 d'atazanavir/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 de l'atazanavir 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>
<p>Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois</p>	<p>ASC du fumarate de ténofovir disoproxil ↑37 % (↑30 % ↑45 %)</p>	<p>Les patients devront être soumis à une surveillance étroite des effets</p>

<p>par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)</p> <p>300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil.</p>	<p>C_{\max} du fumarate de ténofovir disoproxil ↑34 % (↑20 % ↑51 %) C_{\min} du fumarate de ténofovir disoproxil ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, en particulier des troubles rénaux.</p>
<p><i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</i></p>		
<p>Éfavirenz 600 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>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 %)*</p>	<p>La co-administration d'éfavirenz et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)</p>
<p>Éfavirenz 600 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour avec ritonavir 200 mg une fois par jour)</p>	<p>Atazanavir (pris le soir) : médicaments administrés avec de la nourriture ASC d'atazanavir ↔6 % (↓10 % ↑26 %) */** C_{\max} d'atazanavir ↔9 % (↓5 % ↑26 %) */** C_{\min} d'atazanavir ↔12 % (↓16 % ↑49 %) */** * Comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en une prise par jour le soir sans éfavirenz. Cette diminution de la C_{\min} d'atazanavir pourrait diminuer l'efficacité de l'atazanavir. Le mécanisme de l'interaction éfavirenz/atazanavir consiste en une induction du CYP3A4. ** Basé sur une comparaison historique.</p>	
<p>Névirapine 200 mg deux fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100mg une fois par jour)</p> <p>Etude conduite chez des patients infectés par le VIH</p>	<p>ASC de la névirapine ↑26 % (↑17 % ↑36 %) C_{\max} de la névirapine ↑21 % (↑11 % ↑32 %) C_{\min} de la névirapine ↑35 % (↑25 % ↑47 %) ASC d'atazanavir ↓19 % (↓35 % ↑2 %) * C_{\max} d'atazanavir ↔2 % (↓15 % ↑24 %) * C_{\min} d'atazanavir ↓59 % (↓73 % ↓40 %) * * Comparé à l'atazanavir 300 mg /ritonavir 100 mg sans névirapine. Cette diminution de la C_{\min} d'atazanavir pourrait diminuer l'efficacité de l'atazanavir. Le mécanisme de l'interaction névirapine/atazanavir consiste en une induction du CYP3A4.</p>	<p>La co-administration de la névirapine et de l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)</p>
<p><i>Inhibiteurs de l'intégrase</i></p>		

Raltégravir 400 mg deux fois par jour (atazanavir/ritonavir)	<p>ASC du raltégravir ↑ 41 % C_{\max} du raltégravir ↑ 24 % C_{12hr} du raltégravir ↑ 77 %</p> <p>Le mécanisme consiste en une inhibition de l'UGT1A1.</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour raltégravir.
ANTIBIOTIQUES		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)	<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. Le mécanisme de l'interaction de la clarithromycine et de l'atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A4.</p>	Aucune recommandation concernant la réduction de dose ne peut être faite ; en conséquence, une surveillance est nécessaire lorsque l'atazanavir est co-administré avec la clarithromycine.
ANTIFONGIQUES		
Kétoconazole 200 mg une fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations d'atazanavir n'a été observé.	Le kétoconazole et l'itraconazole doivent être utilisés avec précaution avec l'atazanavir/ritonavir, des doses élevées de kétoconazole et d'itraconazole (> 200 mg/jour) ne sont pas recommandées.
Itraconazole	L'itraconazole, comme le kétoconazole, est un puissant inhibiteur ainsi qu'un substrat du cytochrome CYP3A4.	
	Sur la base de données obtenues avec d'autres IP boostés et le kétoconazole, où l'ASC du kétoconazole a été multipliée par un facteur 3, une augmentation des concentrations du kétoconazole ou de l'itraconazole est attendue avec l'atazanavir/ritonavir.	
Voriconazole 200 mg deux fois par jour (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour) Sujets avec au moins un allèle fonctionnel CYP2C19.	<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 %</p>	La co-administration du voriconazole et de l'atazanavir associé au ritonavir n'est pas recommandée, à moins qu'une évaluation du bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubrique 4.4).

	<p>↓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>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) 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>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 l'atazanavir/ritonavir a été coadministré avec le fluconazole.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le fluconazole et l'atazanavir.</p>
ANTIMYCOBACTERIENS		
<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 % ↑1361 %) ** C_{\max} de la 25-O-désacétyl-rifabutine ↑677 % (↑513 % ↑883 %) ** C_{\min} de la 25-O-désacétyl-rifabutine</p>	<p>Lorsque la rifabutine est administrée avec l'atazanavir, une dose de rifabutine de 150 mg administrée 3 fois par semaine à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi) est recommandée. Une surveillance accrue des effets indésirables associés à la rifabutine, dont la neutropénie et l'uvéite, est justifiée du fait de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Une</p>

	<p>↑1045 % (↑715 % ↑1510 %) **</p> <p>** Comparée à la rifabutine 150 mg une fois par jour administrée seule. ASC totale de la rifabutine et de 25-Odésacétyl-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>réduction posologique supplémentaire de la rifabutine à 150 mg deux fois par semaine à des jours fixes est recommandée chez les patients ne tolérant pas la dose de 150 mg trois fois par semaine. Il convient de noter que la posologie de 150 mg deux fois par semaine pourrait ne pas permettre une exposition optimale à la rifabutine, conduisant ainsi à un risque de résistance à la rifamycine et à l'échec du traitement. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour l'atazanavir.</p>
Rifampicine	<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 d'atazanavir ou d'autres inhibiteurs de protéase associés au ritonavir, pour palier à la diminution de l'exposition, une fréquence élevée de réactions hépatiques a été rapportée.</p>	<p>La co-administration de la rifampicine et de l'atazanavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
ANTIPSYCHOTIQUES		
Quétiapine	<p>Du fait de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.</p>	<p>La co-administration de la quétiapine et de l'atazanavir est contre-indiquée car l'atazanavir peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Une augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine peut conduire à un coma (voir rubrique 4.3).</p>
Lurasidone	<p>Du fait de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir, une augmentation des concentrations de la lurasidone est attendue.</p>	<p>La co-administration de lurasidone et d'atazanavir est contre-indiquée, car elle peut augmenter la toxicité liée à la lurasidone (voir rubrique 4.3).</p>
AGENTS ANTIACIDES		
<i>Antagonistes des récepteurs H₂</i>		
Sans ténofovir disoproxil		
<p>Chez les patients infectés par le VIH sous atazanavir/ritonavir à la dose recommandée de 300/100 mg une fois par jour</p>		<p>Pour les patients ne prenant pas de ténofovir disoproxil, si l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg est associé aux antagonistes des récepteurs H₂, 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 H₂ est nécessaire (i.e. 40 mg de famotidine 2 fois par jour ou équivalent), une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir peut être envisagée.</p>
Famotidine 20 mg deux fois par jour	<p>ASC d'atazanavir ↓18 % (↓25 % ↑1 %) C_{max} d'atazanavir ↓20 % (↓32 % ↓7 %) C_{min} d'atazanavir ↔1 % (↓16 % ↑18 %)</p>	
Famotidine 40 mg deux fois par jour	<p>ASC d'atazanavir ↓23 % (↓32 % ↓14 %) C_{max} d'atazanavir ↓23 % (↓33 % ↓12 %) C_{min} d'atazanavir ↓20 % (↓31 % ↓8 %)</p>	
<p>Chez les volontaires sains sous atazanavir/ritonavir à une dose augmentée à 400/100 mg une fois par jour</p>		

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 ténofovir disoproxil , si l'association d'atazanavir/ritonavir est coadministrée avec le ténofovir disoproxil et un antagoniste des récepteurs H ₂ , une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir est recommandée. Ne pas dépasser une dose équivalente de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine 20 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir ↓21 % (↓34 % ↓4 %) * C _{max} d'atazanavir ↓21 % (↓36 % ↓4 %) * C _{min} d'atazanavir ↓19 % (↓37 % ↑5 %) *	
Famotidine 40 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir ↓24 % (↓36 % ↓11 %) * C _{max} d'atazanavir ↓23 % (↓36 % ↓8 %) * C _{min} d'atazanavir ↓25 % (↓47 % ↑7 %) *	
Chez les patients infectés par le VIH sous atazanavir/ritonavir à une dose augmentée à 400/100 mg une fois par jour		
Famotidine 20 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %) * C _{max} d'atazanavir ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %) * C _{min} d'atazanavir ↑24 % (↑10 % ↑39 %) *	
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 %) *	
	<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 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>		
Oméprazole 40 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)	Atazanavir (pris le matin) : 2 heures après l'oméprazole ASC d'atazanavir ↓61 % (↓65 % ↓55 %) C _{max} d'atazanavir ↓66 % (↓62 %	La co-administration d'atazanavir associé au ritonavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si l'association est jugée indispensable, une

	↓49 %) C _{min} d'atazanavir ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	surveillance clinique étroite est recommandée en association avec une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; des doses d'inhibiteurs de la pompe à protons comparables à 20 mg d'oméprazole ne doivent pas être dépassées.
Oméprazole 20 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)	Atazanavir (pris le matin) : 1 heure après l'oméprazole ASC d'atazanavir ↓30 % (↓43 % ↓14 %) * C _{max} d'atazanavir ↓31 % (↓42 % ↓17 %) * C _{min} d'atazanavir ↓31 % (↓46 % ↓12 %) * * Comparé à l'atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour. La diminution d'ASC, C _{max} et C _{min} n'a pas été compensée quand la prise d'une dose augmentée d'atazanavir/ritonavir (400/100 mg une fois par jour) a été espacée de celle de l'oméprazole par un intervalle de 12 heures. Bien que non-étudiés, des résultats similaires sont attendus avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Cette diminution de l'exposition à l'atazanavir pourrait diminuer l'efficacité de l'atazanavir. Le mécanisme d'interaction consiste en une diminution de la solubilité d'atazanavir suite à l'augmentation du pH intra-gastrique avec les inhibiteurs de la pompe à protons.	
<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 d'atazanavir avec des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, du fait d'une augmentation du pH gastrique induite par ces médicaments.	L'atazanavir doit être administré 2 heures avant ou 1 heure après les antiacides ou des médicaments tamponnés.
ANTAGONISTE DES RECEPTEURS ALPHA-1 ADRENERGIQUES		
Alfuzosine	Une augmentation des concentrations d'alfuzosine est possible et peut induire une hypotension. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.	La co-administration de l'alfuzosine et de l'atazanavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTI-COAGULANTS		
<i>Anticoagulants oraux d'action directe (AODs)</i>		
Apixaban Rivaroxaban	Une augmentation des concentrations d'apixaban et du rivaroxaban est	La co-administration d'apixaban ou du rivaroxaban et

	<p>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 l'atazanavir/ritonavir.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant à la fois du CYP3A4 et de la P-gp.</p> <p>L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A4. Le potentiel d'inhibition de la P-gp par l'atazanavir n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	d'atazanavir 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 l'atazanavir n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	La co-administration du dabigatran et d'atazanavir associé au ritonavir n'est pas recommandée.
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 l'atazanavir/ritonavir.</p> <p>Le ritonavir est un inhibiteur puissant de la P-gp.</p> <p>Le potentiel d'inhibition de la P-gp par l'atazanavir n'est pas connu et ne peut être exclu.</p>	<p>La prudence s'impose quand l'édoxaban est utilisé avec l'atazanavir.</p> <p>Veuillez vous référer au RCP d'édoxaban en rubrique 4.2 et 4.5 pour les recommandations posologiques d'édoxaban en cas de co-administration avec les inhibiteurs de la P-gp.</p>
<i>Antivitamines K</i>		
Warfarine	La co-administration avec l'atazanavir peut potentiellement augmenter ou diminuer les concentrations de la warfarine.	Il est recommandé de surveiller étroitement l'International Normalised Ratio (INR) lors du traitement avec de l'atazanavir, particulièrement en début de traitement.
ANTIEPILEPTIQUES		
Carbamazépine	<p>L'atazanavir 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 d'atazanavir ne peut être exclue.</p>	La carbamazépine doit être utilisée avec précaution en association avec l'atazanavir. 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	Le ritonavir peut réduire les taux plasmatiques de phénytoïne et/ou de	Le phénobarbital et la phénytoïne doivent être utilisés avec

	phénobarbital par induction du CYP2C9 et du CYP2C19. En raison de l'effet inducteur de la phénytoïne/du phénobarbital, une réduction des concentrations d'atazanavir ne peut être exclue.	précaution en association avec l'atazanavir/ritonavir. Quand l'atazanavir/ritonavir est co-administré avec la phénytoïne ou le phénobarbital, un ajustement posologique de la phénytoïne ou du phénobarbital peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la réponse virologique des patients doit être mise en place.
Lamotrigine	La co-administration de la lamotrigine et de l'atazanavir/ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la lamotrigine par induction de l'UGT1A4.	La lamotrigine doit être utilisée avec précaution en association avec l'atazanavir/ritonavir. Si besoin, il convient de mesurer les concentrations de lamotrigine et d'ajuster la posologie en fonction des résultats.
ANTICANCEREUX ET IMMUNOSUPPRESSEURS		
<i>Anticancéreux</i>		
Irinotécan	L'atazanavir inhibe l'UGT et peut interférer avec le métabolisme de l'irinotécan, avec pour conséquence une toxicité accrue de l'irinotécan.	En cas de co-administration d'atazanavir avec l'irinotécan, les patients devront être soumis à une surveillance étroite pour des effets indésirables liés à l'irinotécan.
<i>Immunosuppresseurs</i>		
Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus	Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent être augmentées lorsqu'ils sont coadministrés avec l'atazanavir du fait d'une inhibition du CYP3A4.	Un suivi thérapeutique des concentrations de ces médicaments plus fréquent est recommandé jusqu'à la stabilisation des concentrations plasmatiques.
MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES		
<i>Antiarythmiques</i>		
Amiodarone, Lidocaïne systémique, Quinidine	Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent être augmentées lorsqu'ils sont coadministrés avec l'atazanavir. Le mécanisme de l'interaction entre l'amiodarone ou la lidocaïne systémique et l'atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A. La quinidine possédant un index thérapeutique étroit est contre-indiquée du fait d'une inhibition potentielle du CYP3A par l'atazanavir.	Une vigilance accrue est nécessaire ainsi que, si possible, un suivi des concentrations des antiarythmiques. L'utilisation concomitante de la quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Inhibiteurs calciques</i>		
Bépridil	L'atazanavir ne doit pas être utilisé en association avec les médicaments substrats du CYP3A4 qui possèdent un index thérapeutique étroit.	La co-administration avec le bépridil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Diltiazem 180 mg une fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)	ASC du diltiazem ↑125 % (↑109 % ↑141 %) C _{max} du diltiazem ↑98 % (↑78 % ↑119 %) C _{min} du diltiazem ↑142 % (↑114 %	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>↑173 %)</p> <p>ASC du désacétyl-diltiazem ↑165 % (↑145 % ↑187 %)</p> <p>C_{max} du désacétyl-diltiazem ↑172 % (↑144 % ↑203 %)</p> <p>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 coadministration du diltiazem et de l'atazanavir /ritonavir n'a pas été étudiée. Le mécanisme de l'interaction diltiazem/atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A4.</p>	
Vérapamil	Les concentrations sériques du vérapamil peuvent être augmentées par l'atazanavir du fait d'une inhibition du CYP3A4.	Une vigilance est nécessaire lorsque le vérapamil est coadministré à l'atazanavir.
CORTICOSTEROIDES		
Propionate de fluticasone intranasal 50 µg 4 fois par jour pendant 7 jours (ritonavir gélules 100 mg deux fois par jour)	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.	La co-administration concomitante d'atazanavir/ritonavir et de ces glucocorticoïdes 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.
DYFONCTIONNEMENT ERECTILE		
<i>Inhibiteurs des PDE5</i>		
Sildénafil, tadalafil, vardénafil	Le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont métabolisés par le CYP3A4. La co-administration d'atazanavir peut entraîner une augmentation des concentrations de l'inhibiteur de la PDE5 et une augmentation des effets indésirables associés à l'inhibiteur de la PDE5,	Les patients doivent être informés de ces éventuels effets indésirables lors de l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5 avec l'atazanavir (voir rubrique 4.4). Voir aussi HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE dans ce tableau pour d'autres

	notamment hypotension, anomalies visuelles et priapisme. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4.	informations concernant la coadministration d'atazanavir avec le sildénafil.
PHYTOTHERAPIE		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	La co-administration d'atazanavir avec du millepertuis peut entraîner une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir. Cet effet peut être dû à une induction du CYP3A4. Il y a un risque de perte d'efficacité thérapeutique et de développement de résistance (voir rubrique 4.3).	La co-administration d'atazanavir avec des produits contenant du millepertuis est contre-indiquée.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
Ethinylestradiol 25 µg + norgestimate (atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg 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>	Si un contraceptif oral est administré avec l'atazanavir/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 coadministration d'atazanavir/ritonavir et d'autres contraceptifs hormonaux ou des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et par conséquent doit être évitée. Une méthode alternative fiable de contraception est recommandée.
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</p>	

	secondaires (tels que résistance à l'insuline, dyslipidémie, acné et saignements), pouvant ainsi affecter l'observance.	
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 à l'atazanavir peut entraîner une augmentation de leurs concentrations.	La co-administration de la simvastatine ou de la lovastatine avec l'atazanavir est contre-indiquée compte tenu du risque accru de myopathie, incluant les rhabdomyolyses (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine	Le risque de myopathie incluant une rhabdomyolyse peut également être augmenté avec l'atorvastatine, qui est également métabolisée par le CYP3A4.	La co-administration de l'atorvastatine avec l'atazanavir n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est jugée indispensable, la dose la plus faible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance étroite des effets indésirables (voir rubrique 4.4).
Pravastatine Fluvastatine	Bien que non étudié, il existe un risque d'augmentation de l'exposition à la pravastatine ou à la fluvastatine en cas de co-administration avec les inhibiteurs de protéase. La pravastatine n'est pas métabolisée par le CYP3A4. La fluvastatine est partiellement métabolisée par le CYP2C9.	La prudence est nécessaire en cas de co-administration.
<i>Autres agents modifiant les lipides</i>		
Lomitapide	Le métabolisme du lomitapide dépend fortement du CYP3A4 et la co-administration avec l'atazanavir associé au ritonavir peut entraîner une augmentation des concentrations.	La co-administration de lomitapide et d'atazanavir associé au ritonavir est contre-indiquée en raison d'un risque potentiel d'augmentation marquée des taux de transaminases et d'hépatotoxicité (voir rubrique 4.3).
AGONISTES BETA INHALES		
Salmétérol	La co-administration avec l'atazanavir peut entraîner une augmentation des concentrations du salmétérol et une augmentation des effets indésirables liés au salmétérol. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.	La co-administration de salmétérol avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
OPIOIDES		
Buprénorphine, une fois par jour, dose de maintien stable (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)	ASC de la buprénorphine ↑67 % C _{max} de la buprénorphine ↑37 % C _{min} de la buprénorphine ↑69 % ASC de la norbuprénorphine ↑105 % C _{max} de la norbuprénorphine ↑61 % C _{min} de la norbuprénorphine ↑101 % Le mécanisme de l'interaction	La co-administration avec l'atazanavir associé au ritonavir justifie un suivi clinique des effets sédatifs et cognitifs. Une réduction de la dose de buprénorphine peut être envisagée.

	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.	
Méthadone, dose de maintien stable (atazanavir 400 mg une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations de méthadone n'a été observé. Sachant qu'il a été démontré qu'une faible dose de ritonavir (100 mg deux fois par jour) n'a pas d'effet significatif sur les concentrations de méthadone, il n'est pas attendu d'interaction si la méthadone est co-administrée avec de l'atazanavir au vu de ces données.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si la méthadone est co-administrée avec l'atazanavir.
HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE		
<i>Inhibiteurs de la PDE5</i>		
Sildénafil	La co-administration avec l'atazanavir peut provoquer une augmentation des concentrations de l'inhibiteur de la PDE5 et une augmentation des effets indésirables liés à l'inhibiteur de la PDE5. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.	Il n'a pas été établi de dose tolérée et efficace pour le sildénafil quand il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, en cas de co-administration avec l'atazanavir. Le sildénafil, quand il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
SEDATIFS		
<i>Benzodiazépines</i>		
Midazolam Triazolam	Le midazolam et le triazolam sont très largement métabolisés par le CYP3A4. La co-administration avec l'atazanavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de ces benzodiazépines. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite sur la co-administration d'atazanavir avec les benzodiazépines. Sur la base des données obtenues avec d'autres inhibiteurs du cytochrome CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues quand celui-ci est administré par voie orale. Les données issues de l'utilisation concomitante du midazolam par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de la protéase suggèrent une augmentation possible, de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques de midazolam.	La co-administration d'atazanavir avec du triazolam ou du midazolam administré par voie orale est contre indiquée (voir rubrique 4.3) alors que la prudence est requise en cas de co-administration d'atazanavir avec le midazolam administré par voie parentérale. En cas de co-administration d'atazanavir/ritonavir et du midazolam administré par voie parentérale, celle-ci doit avoir lieu dans une unité de soins intensifs, ou une unité similaire, garantissant une étroite surveillance clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement posologique doit être envisagé pour le midazolam, en particulier si plus d'une dose de midazolam est administrée.

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

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

- de la co-administration avec le ténofovir, 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 d'atazanavir sans ritonavir peut modifier les concentrations d'apixaban, de dabigatran ou de rivaroxaban
 - la co-administration de voriconazole et d'atazanavir sans ritonavir peut modifier les concentrations d'atazanavir
 - la co-administration de fluticasone et d'atazanavir sans ritonavir peut augmenter les concentrations de fluticasone comparé à la fluticasone donnée seule,
 - si une contraception orale est co-administrée avec de l'atazanavir 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 1000 grossesses menées à terme) n'indiquent pas de toxicité malformative d'atazanavir. Des études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la fonction reproductrice (voir rubrique 5.3). L'utilisation d'Atazanavir Krka 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, atazanavir/ritonavir (300/100 mg ou 400/100 mg) en association avec zidovudine/lamivudine a été administré à 41 femmes enceintes pendant le deuxième ou troisième trimestre. Six femmes sur 20 (30%) recevant atazanavir/ritonavir 300/100 mg et 13 femmes sur 21 (62%) recevant atazanavir/ritonavir 400/100 mg ont présenté une hyperbilirubinémie de grade 3 à 4. Aucun cas d'acidose lactique n'a été observé lors de l'essai clinique AI424-182.

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

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

Parmi les patients recevant de l'atazanavir 400 mg une fois par jour ou de l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, les seuls effets indésirables toutes sévérités confondues fréquemment rapportés avec au moins un lien possible avec le traitement par atazanavir et un ou plusieurs INTI étaient : nausée (20%), diarrhée (10%), et ictère (13%). Chez les patients recevant de l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, la fréquence des ictères était de 19%. Dans la plupart des cas, l'ictère survenait quelques jours à quelques mois après le début du traitement (voir rubrique 4.4).

Des insuffisances rénales chroniques ont été rapportées après la commercialisation chez les patients infectés par le VIH traités par atazanavir, avec ou sans ritonavir. Une large étude observationnelle prospective a montré une association entre une augmentation de l'incidence des insuffisances rénales chroniques et une exposition cumulée au traitement contenant de l'atazanavir/ritonavir chez des patients infectés par le VIH avec un DFGe initialement normal. Cette association a été observée indépendamment de l'exposition au ténofovir disoproxil. Une surveillance régulière de la fonction rénale des patients doit être maintenue pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables de l'atazanavir repose sur les données de tolérance issues des études cliniques et sur l'expérience acquise depuis la mise sur le marché. La fréquence est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; 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 , œdème, 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

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

^bVoir Description de certains effets indésirables pour plus de détails.

Description de certains effets indésirables

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

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

Paramètres métaboliques

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

Eruptions cutanées et syndromes associés

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

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

Anomalies biologiques

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

semaines, 48% avaient une élévation de la bilirubine totale de Grade 3-4 (voir rubrique 4.4).

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

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

Population pédiatrique

Dans l'étude clinique AI424-020, des patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans qui recevaient la forme orale en poudre ou en gélules ont été traités par de l'atazanavir pendant une durée moyenne de 115 semaines dans les essais cliniques. Le profil de sécurité d'emploi dans cette étude était comparable à celui observé chez l'adulte. Des blocs atrioventriculaires asymptomatiques du premier degré (23%) et du deuxième degré (1%) ont tous les deux été rapportés chez les patients pédiatriques. L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée chez les patients pédiatriques recevant de l'atazanavir était l'élévation de la bilirubine totale ($\geq 2,6$ 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 l'atazanavir poudre orale. Aucun décès n'a été rapporté. Le profil de tolérance dans ces études était globalement comparable à celui observé dans les études précédentes chez les enfants et les adultes. Les anomalies de laboratoire les plus fréquemment rapportées chez les patients pédiatriques recevant l'atazanavir 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 1151 patients recevant de l'atazanavir 400 mg une fois par jour, et 97 patients parmi les 655 patients recevant de l'atazanavir 300 mg une fois par jour associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, présentaient une hépatite B ou C chronique. Les patients co-infectés étaient plus susceptibles de présenter des élévations des transaminases hépatiques à l'inclusion par rapport à ceux sans hépatite virale chronique. Aucune différence dans la fréquence des hyperbilirubinémies n'a été observée entre ces patients et les patients non infectés par une hépatite virale. La fréquence des hépatites liées au traitement ou de l'augmentation des transaminases chez les patients co-infectés était comparable entre l'atazanavir et les traitements comparateurs (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience d'un surdosage aigu d'atazanavir 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 par Atazanavir Krka est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'électrocardiogramme (ECG), et de l'état clinique du patient. Si indiquée, l'élimination de l'atazanavir non-absorbé doit se faire par vomissements provoqués ou lavage gastrique. Du charbon actif peut aussi être administré pour aider à l'élimination de la substance non-

absorbée. Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par Atazanavir Krka. 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 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 atazanavir/ritonavir et chez 7/26 des patients en échec virologique sous lopinavir/ritonavir.

Patients adultes prétraités par un traitement antirétroviral

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

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

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

^a Nombre de patients ayant des génotypes appariés classés comme échecs virologiques (ARN VIH \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 atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) au lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg deux fois par jour), chaque bras en association avec une dose fixe de fumarate de ténofovir disoproxil /emtricitabine (300 mg/200 mg comprimés une fois par jour), chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. L'efficacité d'atazanavir + ritonavir s'est montrée similaire (non-inférieure) à celle de lopinavir + ritonavir, sur la base du pourcentage de patients avec une charge virale VIH inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines (tableau 5).

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

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

	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg une fois par jour) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg deux fois par jour) n=443	
Paramètres	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, log ₁₀ copies/ml				
Tous les patients	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm ³				
Tous les patients	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm ³				
ARN VIH <100,000 copies/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100,000 copies/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a La valeur initiale moyenne des taux de CD4 était de 214 cellules/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 Atazanavir/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 d'atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg une fois par jour et deux INTIs, le traitement par atazanavir non boosté à 400 mg une fois par jour et deux INTIs, administré pendant une phase de maintenance de 48 semaines (n=87) a montré une efficacité antivirale comparable à celle de l'atazanavir + ritonavir et deux INTIs (n=85) chez des patients infectés par le VIH avec une suppression virologique complète, évaluée par le pourcentage de sujets ayant un ARN-VIH < 50 copies/ml : 78% des sujets sous atazanavir non boosté et deux INTIs comparativement à 75% sous atazanavir + ritonavir et deux INTIs.

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

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

Chez les patients adultes prétraités par un traitement antirétroviral

L'étude 045 est une étude, randomisée et multicentrique comparant atazanavir/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) et atazanavir/saquinavir (400/1 200 mg une fois par jour) au lopinavir + ritonavir (400/100 mg – association à dose fixe deux fois par jour), chacun en association avec le ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.5 et 4.8) et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), chez les patients en échec virologique après au moins deux lignes de traitement ayant contenu au moins un IP, INTI et INNTI. Pour les patients randomisés, la durée d'un traitement antirétroviral précédent était en moyenne de 138 semaines pour les IP, de 281 semaines pour les INTI et de 85 semaines pour les INNTI. A l'inclusion, 34% des patients recevaient un IP et 60% recevaient un INNTI. Quinze des 120 patients (13%) dans le bras de traitement atazanavir + ritonavir et 17 des 123 patients (14%) dans le bras lopinavir + ritonavir avaient au moins quatre des substitutions aux IP parmi les 6 suivantes : L10, M46, 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^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 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 évaluable.

^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 atazanavir + ritonavir et pour le lopinavir + ritonavir étaient similaires (non-inférieures). Des résultats consistants ont été obtenus en analyse LOCF (last observation carried forward) (avec une différence entre les groupes de 0,11 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 atazanavir + ritonavir et le bras lopinavir + ritonavir étaient respectivement de 55% (40%) et de 56% (46%).

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

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

Population pédiatrique

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

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

Les données d'efficacité observées chez les 41 patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans ayant reçu les gélules d'atazanavir associé au ritonavir sont présentées dans le tableau 7. Pour les patients pédiatriques naïfs de traitement, les valeurs initiales moyennes des taux de CD4 était 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 était de 522 cellules/mm³ (intervalle : de 100 à 1157 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 Atazanavir Gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n=16	Prétraités Atazanavir Gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n=25
ARN VIH <50 copies/ml, %^a		
Tous les patients	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN VIH <400 copies/ml, %^a		
Tous les patients	88 (14/16)	32 (8/25)
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption : Chez des patients infectés par le VIH (n = 33, études combinées), des doses répétées d'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour avec de la nourriture ont donné une moyenne géométrique (CV%) de la C_{max} de 4466 (42%) ng/ml pour l'atazanavir avec un temps pour la C_{max} d'environ 2,5 heures. La moyenne géométrique (CV%) de la C_{min} et l'ASC pour l'atazanavir étaient respectivement de 654 (76%) ng/ml et de 44185 (51%) ng.h/ml.

Chez les patients infectés par le VIH (n=13), les doses répétées d'atazanavir 400 mg (sans ritonavir) une fois par jour avec de la nourriture ont donné une moyenne géométrique (CV%) de la C_{max} d'atazanavir de 2298 (71) ng/ml, avec un temps pour la C_{max} d'environ 2 heures. La moyenne géométrique (CV%) de la C_{min} et l'ASC pour l'atazanavir était respectivement de 120 (109) ng/ml et 14874 (91) ng.h/ml.

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

d'atazanavir et de 100 mg de ritonavir avec un repas léger a entraîné une augmentation de 33% de l'ASC et une augmentation de 40% à la fois de la C_{max} et de la concentration d'atazanavir à 24 heures, par rapport à la prise à jeun. La co-administration avec un repas riche en graisses n'a pas affecté l'ASC d'atazanavir par rapport à la prise à jeun et la C_{max} se situait à 11% des valeurs mesurées à jeun. Suite à un repas riche en graisses, la concentration à 24 heures a été augmentée d'environ 33% en raison d'une absorption retardée. Le T_{max} médian a augmenté de 2,0 à 5,0 heures. L'administration d'atazanavir associé au ritonavir avec un repas léger ou un repas riche en graisses a diminué le coefficient de variation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 25% par rapport à la prise à jeun. Afin d'améliorer la biodisponibilité et de limiter la variabilité, l'atazanavir doit être administré avec de la nourriture.

Distribution : la liaison d'atazanavir aux protéines plasmatiques humaines était d'environ 86% pour une concentration comprise entre 100 et 10.000 ng/ml. L'atazanavir se lie à la fois à la alpha-1-glycoprotéine acide et à l'albumine dans les mêmes proportions (89% et 86%, respectivement, à la concentration de 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 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 l'atazanavir associé au ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'administration d'atazanavir (sans ritonavir) a été étudiée chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère (n=20), incluant ceux sous hémodialyse, à des doses répétées de 400 mg une fois par jour. Bien que cette étude présente des limites (notamment l'absence d'étude des concentrations de médicament non lié), les résultats suggèrent que les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir ont été diminués de 30 à 50% chez les patients sous hémodialyse comparé aux patients présentant une fonction rénale normale. Le mécanisme de cette diminution n'est pas connu (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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 des gélules d'atazanavir 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%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
ASC ng•h/mL Moyenne géométrique (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/mL ^b Moyenne géométrique (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

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

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

Patients pédiatriques

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées, conduites chez la souris, le rat et le chien, des observations liées à l'atazanavir ont généralement été limitées au foie et comprenaient généralement des augmentations 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 μ M) correspondant à 30 fois la C_{max} de la substance libre chez l'homme. La durée du potentiel d'action (DPA_{90}) a été augmentée de 13% avec des concentrations similaires d'atazanavir dans une étude sur des fibres de Purkinje de lapin. Des modifications électrocardiographiques (bradycardie sinusale, allongement de l'espace PR, allongement de l'intervalle QT et allongement du complexe QRS) ont été observées seulement lors d'une étude

initiale de deux semaines de toxicité par voie orale chez le chien. Des études ultérieures de 9 mois de toxicité par voie orale chez le chien n'ont révélé aucune modification électrocardiographique liée au produit. La signification clinique de ces données non cliniques n'est pas connue. D'éventuels effets cardiaques induits par ce produit chez l'homme ne peuvent pas être exclus (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le risque potentiel d'un allongement de l'espace PR doit être considéré en cas de surdosage (voir rubrique 4.9).

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez les rats, l'atazanavir a altéré le cycle œstral sans effets sur l'accouplement ou la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats ou les lapins à des doses toxiques pour la mère. Chez les lapins gravides, des lésions majeures de l'estomac et des intestins ont été observées chez les femelles mortes ou mourantes à des doses pour la mère de 2 et 4 fois la dose la plus élevée administrée lors de l'étude de référence sur le développement de l'embryon. Dans une évaluation du développement pré- et postnatal chez les rats, l'atazanavir a produit une baisse passagère du poids corporel de la progéniture à une dose toxique pour la mère. L'exposition systémique à l'atazanavir, à des doses toxiques pour la mère, a été au moins égale ou légèrement supérieure à celle observée chez l'homme ayant reçu 400 mg une fois par jour.

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

Lors des études de carcinogenèse à long terme d'atazanavir chez la souris et le rat, une fréquence plus élevée d'adénomes hépatiques bénins a été observée chez les souris femelles uniquement. La fréquence plus élevée d'adénomes hépatiques bénins a été vraisemblablement due aux changements hépatiques cytotoxiques suggérés par la nécrose 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

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Crospovidone (type A)
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule d'Atazanavir Krka 150 mg gélules

Corps :

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

Coiffe :

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Gélatine

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium

Enveloppe de la gélule d'Atazanavir Krka 200 mg gélules

Corps :

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Gélatine

Coiffe :

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Gélatine

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium

Enveloppe de la gélule d'Atazanavir Krka 300 mg gélules

Corps :

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

Coiffe :

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Gélatine

Encre :

Gomme laque
Dioxyde de titane (E171)
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.
Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Atazanavir Krka 150 mg et 200 mg gélules

Contenant en PEHD fermé par un bouchon sécurisé en PP avec un dessicant : 60 gélules, dans une boîte.

Atazanavir Krka 300 mg gélules

Contenant en PEHD fermé par un bouchon sécurisé en PP avec un dessicant : 30 gélules et 90 (3 x 30) gélules, dans une boîte.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

150 mg gélules :

60 gélules : EU/1/19/1353/001

200 mg gélules :

60 gélules : EU/1/19/1353/002

300 mg gélules :

30 gélules : EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) gélules : EU/1/19/1353/004

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

Date de première autorisation: 25 Mars 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovénie

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Allemagne

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 DÉLIVRANCE 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 MARCHÉ

- **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 réalise 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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atazanavir Krka 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

Contient également du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE 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

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30°C.
Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/19/1353/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Atazanavir Krka 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 DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE DU CONTENANT****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Atazanavir Krka 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

Contient également du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir.

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

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30°C.
Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/19/1353/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atazanavir Krka 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

Contient également du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE 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

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30°C.
Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/19/1353/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Atazanavir Krka 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 DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE DU CONTENANT****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Atazanavir Krka 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

Contient également du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir.

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

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30°C.
Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/19/1353/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atazanavir Krka 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

Contient également du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

30 gélules

90 (3 x 30) gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE 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

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30°C.
Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/19/1353/003 30 gélules
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Atazanavir Krka 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 DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE DU CONTENANT****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Atazanavir Krka 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

Contient également du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir.

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

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30°C.
Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/19/1353/003 30 gélules
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Atazanavir Krka 150 mg gélules

Atazanavir Krka 200 mg gélules

Atazanavir Krka 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 qu'Atazanavir Krka et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Atazanavir Krka
3. Comment prendre Atazanavir Krka
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Atazanavir Krka
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Atazanavir Krka et dans quels cas est-il utilisé

Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka réduit le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

Atazanavir Krka gélules peut être utilisé par les adultes et enfants âgés de 6 ans ou plus. Votre médecin vous a prescrit Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka dans votre cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Atazanavir Krka

Ne prenez jamais Atazanavir Krka

- **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 Atazanavir Krka.
- **si vous prenez les traitements suivants :** voir également *Autres médicaments et Atazanavir Krka*
 - 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 bépripil (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)

Ne prenez pas le sildénafil avec Atazanavir Krka 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

Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Atazanavir Krka, 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

Atazanavir Krka peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.

Des calculs rénaux ont été rapportés chez des patients prenant de l'atazanavir. 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 auto-immunes (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 auto-immunes 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 atazanavir. 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 de l'atazanavir. 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 Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka

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

D'autres traitements ne devraient pas être associés à Atazanavir Krka. 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/voxilaprévir (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 Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka ou 2 heures après la prise d'Atazanavir Krka, 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 et warfarine (anticoagulants utilisés pour réduire la coagulation sanguine)
- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine (antiépileptiques)
- irinotécan (utilisé dans le traitement du cancer)
- les sédatifs (par exemple le midazolam administré par voie intraveineuse)
- buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes et la douleur).

Il peut exister des interactions entre certains médicaments et le ritonavir, un médicament pris avec

Atazanavir Krka. Il est important d'informer votre médecin si vous prenez de la fluticasone ou du budésonide (inhalés ou administrés par voie nasale pour traiter les symptômes allergiques ou l'asthme).

Atazanavir Krka avec des aliments et boissons

Il est important de prendre Atazanavir Krka 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 allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

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.

Atazanavir Krka contient du lactose monohydraté

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

3. Comment prendre Atazanavir Krka

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 d'Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka 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.

D'autres formes de ce médicament sont disponibles pour les patients pédiatriques âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit des formes alternatives). Le passage des autres formulations aux gélules est à privilégier dès que les patients sont capables d'avaler des gélules. **Prenez Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka 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 d'Atazanavir Krka. Si vous avez pris accidentellement plus d'Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka

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 Atazanavir Krka

Ne pas arrêter le traitement par Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka 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 atazanavir. Une éruption cutanée sévère peut apparaître en association avec d'autres symptômes qui pourraient être graves. Cessez de prendre Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka 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 colorés, parlez-en immédiatement à votre médecin.

- Peu fréquemment, des problèmes de vésicule biliaire se produisent chez les personnes prenant de l'atazanavir. 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.
- Atazanavir Krka peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.
- Peu fréquemment, des calculs rénaux peuvent survenir chez les personnes prenant de l'atazanavir. 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 atazanavir 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
- angioedème (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 secondaires

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. 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 Atazanavir Krka

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'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température inférieure à 30°C.

Conserver le contenant soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, conservé à une température inférieure à 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 Atazanavir Krka

- La substance active est l'atazanavir.
Atazanavir Krka 150 mg gélules
Chaque gélule contient 150 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).
Atazanavir Krka 200 mg gélules
Chaque gélule contient 200 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).
Atazanavir Krka 300 mg gélules
Chaque gélule contient 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate).
- Les autres composants sont :
Contenu de la gélule : lactose monohydraté, crospovidone (type A) et stéarate de magnésium.
Voir rubrique 2 « Atazanavir Krka contient du lactose monohydraté ».

Enveloppe de la gélule d'Atazanavir Krka 150 mg gélules

Corps : dioxyde de titane (E171) et gélatine

Coiffe : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), gélatine et encre (gomme laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium)

Enveloppe de la gélule d'Atazanavir Krka 200 mg gélules

Corps : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) et gélatine.

Coiffe : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), gélatine et encre (gomme laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium)

Enveloppe de la gélule d'Atazanavir Krka 300 mg gélules

Corps : dioxyde de titane (E171) et gélatine

Coiffe : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), gélatine et encre (gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde de potassium)

Comment se présente Atazanavir Krka et contenu de l'emballage extérieur

Atazanavir Krka 150 mg gélules

Gélule de gélatine de taille 1. Le corps de la gélule est blanc ou presque blanc, la coiffe de la gélule est de couleur orange-brunâtre. La marque A150 est imprimée en noir sur la coiffe de la gélule. Le contenu de la gélule est une poudre blanc-jaunâtre à blanc-jaune.

Atazanavir Krka 200 mg gélules

Gélule de gélatine de taille 0. Le corps et la coiffe de la gélule sont de couleur orange-brunâtre. La

marque A200 est imprimée en noir sur la coiffe de la gélule. Le contenu de la gélule est une poudre blanc-jaunâtre à blanc-jaune.

Atazanavir Krka 300 mg gélules

Gélule de gélatine de taille 00. Le corps de la gélule est blanc ou presque blanc, la coiffe de la gélule est de couleur brun foncé. La marque A300 est imprimée en blanc sur la coiffe de la gélule. Le contenu de la gélule est une poudre blanc-jaunâtre à blanc-jaune.

Atazanavir Krka 150 mg et 200 mg gélules sont disponibles dans des contenants de 60 gélules, dans une boîte.

Atazanavir Krka 300 mg gélules sont disponibles dans des contenants de 30 gélules ou 90 (3 x 30) gélules, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricants

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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/>.