

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient du sulfate d'atazanavir correspondant à 300 mg d'atazanavir et 150 mg de cobicistat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rose, ovale, biconvexe, de dimension approximative 19 mm x 10.4 mm, comportant la mention "3641" gravée sur une face et sans marquage sur l'autre face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

EVOTAZ est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) sans mutation connue associé à une résistance à l'atazanavir (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

La dose recommandée d'EVOTAZ chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) est d'un comprimé une fois par jour par voie orale à prendre avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

#### *Conseils en cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses*

Si EVOTAZ est oublié dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, les patients doivent être informés que la dose prescrite d'EVOTAZ doit être prise avec de la nourriture dès que possible. Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle, la dose doit être omise et la dose suivante sera prise à l'heure prévue.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Compte-tenu de l'élimination rénale très limitée du cobicistat et de l'atazanavir, aucune précaution particulière ou ajustement de dose d'EVOTAZ n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

EVOTAZ n'est pas recommandé chez les patients sous hémodialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Il a été montré que le cobicistat diminuait la clairance de la créatinine estimée en inhibant la sécrétion tubulaire de la créatinine sans affecter la fonction rénale glomérulaire. Le traitement par EVOTAZ ne

doit pas être initié chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 70 mL/min si un médicament co-administré (par exemple, l'emtricitabine, la lamivudine, le ténofovir disoproxil ou l'adéfovir) requiert des adaptations de dose en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques concernant l'utilisation d'EVOTAZ chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

L'atazanavir et le cobicistat sont métabolisés par le système hépatique. L'atazanavir doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A). Cependant, l'atazanavir ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) à sévère (score de Child-Pugh C). Aucun ajustement de la dose de cobicistat n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Cobicistat n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et n'est pas recommandé chez ces patients.

EVOTAZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. EVOTAZ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique*

##### *Enfants de la naissance à l'âge de 3 mois*

EVOTAZ ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 mois pour des raisons de sécurité et plus particulièrement du risque potentiel d'ictère nucléaire associé à l'atazanavir.

##### *Enfants âgés de 3 mois à < 12 ans ou pesant < 35 kg*

La sécurité et l'efficacité d'EVOTAZ chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

#### *Grossesse et post-accouchement*

Le traitement par EVOTAZ pendant la grossesse entraîne une exposition plus faible à l'atazanavir. Par conséquent, un traitement par EVOTAZ ne doit pas être instauré pendant la grossesse, et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse sous EVOTAZ doit être changé (voir rubriques 4.4 et 4.6).

#### Mode d'administration

EVOTAZ doit être pris par voie orale avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé doit être avalé en entier et ne doit pas être mâché, cassé, coupé ou écrasé.

### **4.3 Contre-indications**

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

Co-administration avec les médicaments suivants qui sont de puissants inducteurs de l'isoforme CYP3A4 du cytochrome P450 en raison du risque de perte de l'effet thérapeutique (voir rubrique 4.5) :

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne (antiépileptiques)
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (préparation à base de plantes)
- rifampicine (antimycobactérien)

Co-administration avec les médicaments suivants en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.5) :

- colchicine, quand elle est utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (antigoutteux) (voir rubrique 4.5)

- sildénafil - quand il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la co-administration dans le traitement du dysfonctionnement érectile), avanafil (inhibiteurs de la PDE5)
- dabigatran (anticoagulant)
- simvastatine et lovastatine (inhibiteurs de HMG-CoA réductase) (voir rubrique 4.5)
- lomitapide (agent modificateur des lipides)
- produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir (utilisée pour traiter l'infection chronique par le virus de l'hépatite C) (voir rubrique 4.5)
- association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.5)
- substrats du CYP3A4 ou de l'isoforme UGT1A1 de l'UDP-glucuronyltransférase et ayant un index thérapeutique étroit :
  - alfuzosine (antagoniste des récepteurs alpha-1-adrénérgiques)
  - amiodarone, bépridil, dronédarone, quinidine, lidocaïne par voie systémique (antiarrhythmiques/antifongiques)
  - astémizole, terfénadine (antihistaminiques)
  - cisapride (stimulant de la motilité gastrointestinale)
  - dérivés de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergonovine)
  - pimozide, quétiapine, lurasidone (antipsychotiques/neuroleptiques) (voir rubrique 4.5)
  - ticagrélor (anti-agrégant plaquettaire)
  - triazolam, midazolam administrés par voie orale (sédatifs/hypnotiques) (pour les précautions sur le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique modérée à sévère.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le choix d'EVOTAZ chez les patients doit être basé sur des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement du patient (voir rubrique 5.1).

##### Grossesse

Il a été démontré que le traitement par atazanavir/cobicistat 300/150 mg au cours des deuxième et troisième trimestres entraînait une exposition plus faible à l'atazanavir. Les concentrations de cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant pour l'atazanavir. La réduction substantielle de l'exposition à l'atazanavir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, le traitement par EVOTAZ ne doit pas être instauré pendant la grossesse, et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant le traitement par EVOTAZ doit être changé (voir rubriques 4.2 et 4.6).

##### Patients présentant des pathologies associées

###### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation d'EVOTAZ est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. EVOTAZ doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

###### *Atazanavir*

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 (voir rubrique 4.8). 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.

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique pré-existant ou les patients ayant 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.

#### Cobicistat

Cobicistat n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C).

#### *Insuffisance rénale*

EVOTAZ n'est pas recommandé chez les patients sous hémodialyse (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### *Effets sur la clairance de la créatinine estimée*

Cobicistat a montré qu'il diminuait la clairance estimée de la créatinine par inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Cet effet sur la créatinine sérique, qui conduit à une diminution de la clairance de la créatinine estimée, doit être pris en compte quand EVOTAZ est administré à des patients chez lesquels la clairance de la créatinine estimée est nécessaire pour guider leur suivi clinique. Pour plus d'informations, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit cobicistat.

Le traitement par EVOTAZ ne doit pas être initié chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 70 mL/min si un ou plusieurs médicaments co-administrés nécessitent une adaptation de dose en fonction de la clairance de la créatinine (par exemple, emtricitabine, lamivudine, ténofovir disoproxil ou adéfovir) (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

L'atazanavir et le cobicistat étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés de façon significative lors d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si la co-administration de ténofovir disoproxil et de cobicistat est associée à un risque accru d'effets indésirables rénaux en comparaison avec les traitements contenant du ténofovir disoproxil sans cobicistat.

#### *Allongement de l'intervalle QT*

Des allongements asymptomatiques de l'espace PR liés à la dose ont été observés chez des patients recevant l'atazanavir, un composant d'EVOTAZ 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), EVOTAZ doit être utilisé avec précaution et seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 5.1). EVOTAZ 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 l'atazanavir (voir rubrique 4.8). Des élévations des transaminases hépatiques associées à des élévations de la bilirubine, chez les patients recevant EVOTAZ, doivent faire l'objet d'une recherche d'autres étiologies. Un traitement antirétroviral alternatif à EVOTAZ 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'effet 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'EVOTAZ et d'indinavir n'ont pas été étudiées et la co-administration de ces deux médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Cholélithiase

Des cholélithiases ont été rapportées chez des patients recevant 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 aiguë ou à une insuffisance rénale. En cas de signes ou de symptômes de néphrolithiase, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement peut être envisagé.

### Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des

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

### Ostéonécrose

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

### Eruptions cutanées et syndromes associés

Les éruptions cutanées (rashes) sont habituellement des éruptions maculo-papuleuses légères à modérées survenant au cours des trois premières semaines de traitement par l'atazanavir, un composant d'EVOTAZ.

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 EVOTAZ. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent être étroitement suivis en cas d'apparition de réactions cutanées. EVOTAZ ou tout autre médicament contenant de l'atazanavir doit être arrêté en cas de survenue d'une éruption cutanée sévère.

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

### Co-administration avec des médicaments antirétroviraux

EVOTAZ est indiqué pour une utilisation avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. EVOTAZ ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments contenant les mêmes composants actifs, y compris l'atazanavir, le cobicistat ou avec des combinaisons fixes d'antirétroviraux contenant du cobicistat. EVOTAZ ne doit pas être co-administré avec un autre médicament antirétroviral nécessitant une potentialisation pharmacocinétique (par exemple, un autre inhibiteur de la protéase ou l'elvitégravir) car les recommandations posologiques pour cette co-administration n'ont pas été établies et peuvent conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de l'atazanavir et/ou de l'autre antirétroviral conduisant à la perte de l'effet thérapeutique et au développement d'une résistance. La co-administration d'EVOTAZ avec d'autres inhibiteurs de la protéase n'est pas recommandée. L'atazanavir étant un composant d'EVOTAZ, la co-administration d'EVOTAZ avec la névirapine ou l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

EVOTAZ ne doit pas être utilisé en même temps que des médicaments contenant du ritonavir ou des traitements contenant du ritonavir ou du cobicistat en raison des effets pharmacologiques comparables du cobicistat et du ritonavir sur le CYP3A (voir rubrique 4.5).

## Interactions avec d'autres médicaments

L'atazanavir est principalement métabolisé par le CYP3A4. Le cobicistat est un inhibiteur puissant du CYP3A par son mécanisme d'action, et un substrat du CYP3A. La co-administration d'EVOTAZ avec des médicaments qui induisent le CYP3A4 est contre-indiquée ou non recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5) parce qu'en plus d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'atazanavir par induction du CYP3A4, une diminution des concentrations plasmatiques du cobicistat pourrait entraîner des concentrations plasmatiques du cobicistat insuffisantes pour atteindre une potentialisation adéquate de l'atazanavir.

Une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A (y compris l'atazanavir) est observée lors de la co-administration avec le cobicistat. Des concentrations plasmatiques plus élevées de médicaments co-administrés peuvent conduire à des effets thérapeutiques ou des effets indésirables majorés ou prolongés. Pour les médicaments métabolisés par le CYP3A, ces concentrations plasmatiques plus élevées peuvent potentiellement conduire à des événements graves, mettant en jeu le pronostic vital voire avec une issue fatale (voir rubriques 4.3 et 4.5).

La co-administration d'EVOTAZ avec des médicaments qui inhibent le CYP3A peut diminuer la clairance de l'atazanavir et du cobicistat, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du cobicistat (voir rubrique 4.5).

Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1. En cas de changement de l'atazanavir boosté par le ritonavir par l'EVOTAZ, la précaution est de rigueur pendant les deux premières semaines du traitement par EVOTAZ, en particulier si les doses d'un médicament co-administré ont fait l'objet d'un dosage ou d'un ajustement lors de son utilisation avec le ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique (voir rubrique 4.5).

Le cobicistat est un faible inhibiteur du CYP2D6 et il est métabolisé, dans une moindre mesure, par le CYP2D6. La co-administration avec EVOTAZ peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'atazanavir étant un composant d'EVOTAZ, l'association d'EVOTAZ avec l'atorvastatine n'est pas recommandée (voir rubrique 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, vardenafil, ou avanafil) dans le traitement du dysfonctionnement érectile chez les patients recevant EVOTAZ. La co-administration d'EVOTAZ 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'EVOTAZ associé au ritonavir n'est pas recommandée, à moins que l'évaluation du rapport bénéfice/risque ne justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'EVOTAZ et de fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 ne est pas recommandée à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne l'emporte sur le risque des effets systémiques de la corticothérapie, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'EVOTAZ et de warfarine peut provoquer des saignements graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de la warfarine, et il est recommandé de surveiller l'International Normalized Ratio (INR) (voir rubrique 4.5).



La co-administration d'EVOTAZ avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'est pas recommandée en raison de la diminution de la solubilité de l'atazanavir liée à l'augmentation du pH intra-gastrique par les IPP (voir rubrique 4.5).

#### *Requis en termes de contraception*

Les concentrations plasmatiques de drospirénone sont augmentées après administration de drospirénone/éthinyloestradiol avec atazanavir/cobicistat. Si la drospirénone/éthinyloestradiol est co-administrée avec l'atazanavir/cobicistat, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.

En l'absence de données disponibles, aucune recommandation ne peut être faite concernant l'utilisation d'EVOTAZ avec d'autres contraceptifs oraux. Des modes alternatifs de contraception (non hormonaux) doivent être envisagés (voir rubrique 4.5).

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

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont pas été réalisées avec EVOTAZ. Étant donné qu'EVOTAZ contient de l'atazanavir et du cobicistat, les interactions qui ont été identifiées avec ces substances actives individuellement peuvent survenir avec EVOTAZ.

Des mécanismes complexes ou inconnus d'interactions médicamenteuses ne permettent pas l'extrapolation des interactions médicamenteuses du ritonavir à certaines interactions du cobicistat. Les recommandations données pour l'utilisation concomitante d'atazanavir et d'autres médicaments peuvent donc différer selon que l'atazanavir est potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. En particulier, l'atazanavir boosté par le cobicistat est plus sensible à l'induction du CYP3A (voir rubrique 4.3 et le tableau des interactions). La prudence est également requise au début du traitement s'il y a un changement du potentialisateur pharmacocinétique de ritonavir à cobicistat (voir rubrique 4.4).

#### Médicaments qui modifient l'exposition de l'atazanavir/cobicistat

L'atazanavir est métabolisé au niveau du foie par le CYP3A4.

Le cobicistat est un substrat du CYP3A et est métabolisé dans une moindre mesure par le CYP2D6.

#### *Utilisation concomitante contre-indiquée*

La co-administration d'EVOTAZ avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A (comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de l'atazanavir et/ou du cobicistat, conduisant à la perte de l'effet thérapeutique et au possible développement de résistance à l'atazanavir (voir rubrique 4.3 et Tableau 1).

#### *Utilisation concomitante non recommandée*

La co-administration d'EVOTAZ avec des médicaments contenant du ritonavir ou du cobicistat, qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A, peut entraîner une potentialisation supplémentaire et une augmentation de la concentration plasmatique de l'atazanavir.

La co-administration d'EVOTAZ avec des médicaments qui inhibent le CYP3A peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'atazanavir et/ou du cobicistat. Les médicaments concernés sont par exemple, mais pas uniquement, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole (voir Tableau 1).

La co-administration d'EVOTAZ avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés à faibles du CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'atazanavir et/ou du cobicistat, conduisant à la perte de l'effet thérapeutique et au possible développement de résistance à l'atazanavir. Les médicaments concernés sont par exemple, mais pas uniquement, l'étravirine, la névirapine, l'éfavirenz, la fluticasone et le bosentan (voir le Tableau 1).

## Médicaments dont l'activité peut être modifiée par l'atazanavir/cobicistat

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A4 et de l'UGT1A1. L'atazanavir est un inhibiteur faible à modéré du CYP2C8. Il a été démontré *in vivo* que l'atazanavir n'induisait pas son propre métabolisme, et n'augmentait pas la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4.

Le cobicistat est un puissant inhibiteur irréversible du CYP3A et un inhibiteur faible du CYP2D6. Le cobicistat inhibe les transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3.

L'inhibition du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou du CYP2C19 par le cobicistat n'est pas attendue.

L'induction du CYP3A4 ou de la P-gp par le cobicistat n'est pas attendue. Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1.

### *Utilisation concomitante contre-indiquée*

La co-administration de médicaments qui sont des substrats du CYP3A, qui ont des marges thérapeutiques étroites et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital est contre-indiquée avec l'EVOTAZ. Ces médicaments comprennent l'alfuzosine, l'amiodarone, l'astémizole, le buprénorphine, le cisapride, la colchicine, la dronédarone, les dérivés de l'ergot de seigle (par exemple la dihydroergotamine, l'ergométrine, l'ergotamine, la méthylergonovine), le lomitapide, la lovastatine, le midazolam administré par voie orale, le pimozide, la quétiapine, la quinidine, le lurasidone, la simvastatine, le sildénafil (lorsqu'il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire) l'avafil, la lidocaïne par voie systémique, le ticagrelor, la terféndine et le triazolam.

L'administration concomitante d'EVOTAZ et de produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir (utilisée pour traiter l'hépatite C chronique) 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 et Tableau 1). La co-administration d'EVOTAZ avec l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir est contre-indiquée en raison de l'augmentation potentielle du risque d'élévation des ALAT, du fait d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques du glécaprévir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3).

L'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A, le CYP2C8, le CYP2D6 et/ou UGT1A1 est attendue en cas de co-administration avec l'EVOTAZ. La co-administration d'EVOTAZ chez les patients recevant des médicaments qui sont des substrats des transporteurs P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés (voir rubrique 4.4). La co-administration avec le dabigatran, un substrat de la P-gp est contre-indiquée. Des interactions cliniquement significatives entre l'EVOTAZ et les substrats du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, ou du CYP2C19 ne sont pas attendues.

### Tableau d'interactions

Les interactions entre EVOTAZ et les autres médicaments sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous (une augmentation est indiquée par "↑", une diminution par "↓", une absence de changement par "↔"). Les recommandations présentées dans le Tableau 1 sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses de l'atazanavir non boosté, de l'atazanavir boosté par le ritonavir, le cobicistat ou sur une prévision des interactions basée sur l'amplitude attendue de l'interaction et du risque potentiel d'événements graves ou de perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ. Quand ils sont disponibles, les intervalles de confiance (IC) à 90 % sont présentés entre parenthèses. Sauf indication contraire, les études présentées dans le tableau 1 ont été conduites chez des sujets sains.

**Tableau 1 : Interactions entre EVOTAZ et les autres médicaments**

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIVIRAUX ANTI-VHC</b>		
<b>Grazoprévir 200 mg une fois par jour</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)	<p>ASC d'atazanavir ↑ 43 % (↑ 30 % ↑ 57 %)  <math>C_{\max}</math> d'atazanavir ↑ 12 % (↑ 1 % ↑ 24 %)  <math>C_{\min}</math> d'atazanavir ↑ 23 % (↑ 13 % ↑ 134 %)</p> <p>ASC du grazoprévir : ↑ 958 % (↑ 678 % ↑ 1 339 %)  <math>C_{\max}</math> du grazoprévir : ↑ 524 % (↑ 342 % ↑ 781 %)  <math>C_{\min}</math> du grazoprévir : ↑ 1 064 % (↑ 696 % ↑ 1 602 %)</p> <p>Les concentrations de grazoprévir étaient fortement augmentées lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir.</p>	L'administration concomitante d'EVOTAZ et d'elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée en raison d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques de grazoprévir et d'une augmentation potentielle du risque d'élévation des taux d'ALAT (voir rubrique 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg une fois par jour</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)	<p>ASC d'atazanavir ↑ 7 % (↓ 2 % ↑ 17 %)  <math>C_{\max}</math> d'atazanavir ↑ 2 % (↓ 4 % ↑ 8 %)  <math>C_{\min}</math> d'atazanavir ↑ 15 % (↑ 2 % ↑ 29 %)</p> <p>ASC d'elbasvir : ↑ 376 % (↑ 307 % ↑ 456 %)  <math>C_{\max}</math> d'elbasvir : ↑ 315 % (↑ 246 % ↑ 397 %)  <math>C_{\min}</math> d'elbasvir : ↑ 545 % (↑ 451 % ↑ 654 %)</p> <p>Les concentrations d'elbasvir étaient augmentées lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir.</p>	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p><b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprévir 100 mg en dose unique*</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour)</p>	<p>ASC du sofosbuvir : ↑ 40 % (↑ 25 % ↑ 57 %) C<sub>max</sub> du sofosbuvir : ↑ 29 % (↑ 9 % ↑ 52 %)</p> <p>ASC du velpatasvir : ↑ 93 % (↑ 58 % ↑ 136 %) C<sub>max</sub> du velpatasvir : ↑ 29 % (↑ 7 % ↑ 56 %)</p> <p>ASC du voxilaprévir : ↑ 331 % (↑ 276 % ↑ 393 %) C<sub>max</sub> du voxilaprévir : ↑ 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/voxilaprévir est une inhibition de l'OATP1B, de la Pgp, et du CYP3A.</p>	<p>La co-administration d'EVOTAZ avec des produits contenant du voxilaprévir devrait augmenter la concentration du voxilaprévir. La co-administration d'EVOTAZ avec des produits contenant du voxilaprévir n'est pas recommandée.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Glécaprèvir 300 mg/pibrentasvir 120 mg une fois par jour</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour*)	<p>ASC du glécaprèvir : ↑ 553 %            (↑ 424 % ↑ 714 %)            C<sub>max</sub> du glécaprèvir : ↑ 306 %            (↑ 215 % ↑ 423 %)            C<sub>min</sub> du glécaprèvir : ↑ 1 330 %            (↑ 885 % ↑ 1 970 %)</p> <p>ASC du pibrentasvir : ↑ 64 %            (↑ 48 % ↑ 82 %)            C<sub>max</sub> du pibrentasvir : ↑ 29 %            (↑ 15 % ↑ 45 %)            C<sub>min</sub> du pibrentasvir : ↑ 129 %            (↑ 95 % ↑ 168 %)</p> <p>ASC de l'atazanavir : ↑ 11 %            (↑ 3 % ↑ 19 %)            C<sub>max</sub> de l'atazanavir : ↔ 0 %            (↓ 10 % ↑ 10 %)            C<sub>min</sub> de l'atazanavir : ↑ 16 %            (↑ 7 % ↑ 25 %)</p> <p>* L'effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de glécaprèvir et pibrentasvir est rapporté.</p>	Contre-indiquée en raison de l'augmentation potentielle du risque d'élévation des ALAT, du fait d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques du glécaprèvir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3).
<b>ANTIRÉTROVIRAUX</b>		
<i>Inhibiteurs de protéase</i> : EVOTAZ en association avec d'autres inhibiteurs de protéase n'est pas recommandé car la co-administration peut ne pas fournir une exposition adéquate de l'inhibiteur de protéase.		
<b>Indinavir</b>	L'indinavir est associé à une hyperbilirubinémie indirecte non conjuguée due à l'inhibition de l'UGT.	La co-administration d'EVOTAZ avec l'indinavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i>		
<b>Lamivudine 150 mg deux fois par jour + zidovudine 300 mg deux fois par jour</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations de lamivudine et de zidovudine n'a été observé lors de la co-administration d'atazanavir.	Sur la base de ces données et considérant qu'un impact significatif du cobicistat sur la pharmacocinétique des INTIs n'est pas attendu, la co-administration d' EVOTAZ avec ces médicaments n'est pas supposée modifier significativement leur exposition.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p><b>Didanosine 200 mg en dose unique (comprimés tamponnés) /stavudine 40 mg en dose unique</b> (atazanavir 400 mg en dose unique)</p>	<p>Administration concomitante d'atazanavir avec ddI+d4T (à jeun)            ASC d'atazanavir ↓ 87 %            (↓ 92 % ↓ 79 %)            C<sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 89 %            (↓ 94 % ↓ 82 %)            C<sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 84 %            (↓ 90 % ↓ 73 %)</p> <p>Atazanavir, dosé une heure après ddI+d4T (à jeun)            ASC d'atazanavir ↔ 3 %            (↓ 36 % ↑ 67 %)            C<sub>max</sub> d'atazanavir ↑ 12 %            (↓ 33 % ↑ 18 %)            C<sub>min</sub> d'atazanavir ↔ 3 %            (↓ 39 % ↑ 73 %)</p> <p>Les concentrations d'atazanavir ont été fortement diminuées lors de la co-administration avec la didanosine (comprimés tamponnés) et la stavudine.</p> <p>Le mécanisme de l'interaction est une diminution de la solubilité de l'atazanavir suite à l'augmentation du pH liée à la présence d'agents antiacides dans la didanosine comprimés tamponnés.</p> <p>Aucun effet significatif sur les concentrations de didanosine et de stavudine n'a été observé.</p>	<p>La didanosine doit être prise à jeun, 2 heures après EVOTAZ administré avec de la nourriture. Il n'est pas attendu une modification significative de l'exposition à la stavudine lors de la co-administration d'EVOTAZ avec la stavudine.</p>
<p><b>Didanosine 400 mg (gélules gastro-résistantes) en dose unique</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)</p>	<p>Didanosine (avec nourriture)            ASC de la didanosine ↓ 34 %            (↓ 40 % ↓ 26 %)            C<sub>max</sub> de la didanosine ↓ 36 %            (↓ 45 % ↓ 26 %)            C<sub>min</sub> de la didanosine ↑ 13 %            (↓ 9 % ↑ 41 %)</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>	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) 300 mg une fois par jour</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)  300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil	ASC d'atazanavir ↓ 25 % (↓ 30 % ↓ 19 %) C <sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 21 % (↓ 27 % ↓ 14 %) C <sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 40 % (↓ 48 % ↓ 32 %)  Ténofovir : ASC : ↑ 24 % (↑ 21 % ↑ 28 %) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 8 % ↑ 20 %) C <sub>min</sub> : ↑ 22 % (↑ 15 % ↑ 30 %)  Lors de la co-administration du ténofovir DF avec le cobicistat une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir est attendue.  Ténofovir : ASC : ↑ 23 % C <sub>min</sub> : ↑ 55 %  Le mécanisme de l'interaction entre l'atazanavir et le ténofovir DF n'est pas connu.	Le ténofovir DF peut diminuer l'ASC et la C <sub>min</sub> de l'atazanavir. Lors de la co-administration avec le ténofovir DF, il est recommandé qu'EVOTAZ et le ténofovir DF 300 mg soient donnés ensemble avec de la nourriture. L'atazanavir augmente les concentrations du ténofovir. Des concentrations plus élevées du ténofovir peuvent potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, dont les atteintes rénales. Les patients recevant du ténofovir disoproxil doivent être surveillés pour des effets indésirables associés au ténofovir.
<b>Ténofovir alafénamide 10 mg une fois par jour/emtricitabine 200 mg une fois par jour</b> (atazanavir 300 mg une fois par jour associé au cobicistat 150 mg une fois par jour)	Ténofovir alafénamide ASC ↑ 75 % (↑ 55 % ↑ 98 %) C <sub>max</sub> ↑ 80 % (↑ 48 % ↑ 118 %)  Ténofovir : ASC ↑ 247 % (↑ 229 % ↑ 267 %) C <sub>max</sub> ↑ 216 % (↑ 200 % ↑ 233 %) C <sub>min</sub> ↑ 273 % (↑ 254 % ↑ 293 %)  Cobicistat : ASC ↑ 5 % (↔ 0 % ↑ 9 %) C <sub>max</sub> ↓ 4 % (↓ 8 % ↔ 0 %) C <sub>min</sub> ↑ 35 % (↑ 21 % ↑ 51 %)  Lors de la co-administration du ténofovir alafénamide avec le cobicistat, une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide et du ténofovir est attendue.  Atazanavir : ASC ↑ 6 % (↑ 1 % ↑ 11 %) C <sub>max</sub> ↓ 2 % (↓ 4 % ↑ 2 %) C <sub>min</sub> ↑ 18 % (↑ 6 % ↑ 31 %)	Lors de la co-administration du ténofovir alafénamide/emtricitabine avec EVOTAZ, la dose recommandée de ténofovir alafénamide/emtricitabine est de 10/200 mg une fois par jour.  La co-administration d'EVOTAZ et du ténofovir alafénamide 25 mg pour le traitement de l'infection par le VHB n'est pas recommandée.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg une fois par jour</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)	Atazanavir ASC d'atazanavir ↓ 74 % (↓ 78 % ↓ 68 %) C <sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 59 % (↓ 77 % ↓ 49 %) C <sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 93 % (↓ 95 % ↓ 90 %)	La co-administration d'EVOTAZ avec l'efavirenz n'est pas recommandée. L'efavirenz diminue les concentrations d'atazanavir et une diminution des concentrations plasmatiques du cobicistat est attendue. Ceci peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ et le développement de résistance à l'atazanavir (voir rubrique 4.4).
<b>Efavirenz 600 mg une fois par jour</b> (cobicistat 150 mg une fois par jour)	Efavirenz : ASC : ↔ 7 % (↓ 11 % ↓ 3 %) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 20 % ↓ 6 %) C <sub>min</sub> : Non déterminé  Le mécanisme d'interaction entre l'efavirenz et l'atazanavir, ou entre l'efavirenz et le cobicistat consiste en une induction du CYP3A4 par l'efavirenz.	
<b>Etravirine</b>	Une diminution des concentrations plasmatiques d'atazanavir et du cobicistat est attendue lors de la co-administration de l'étravirine avec l'EVOTAZ.  Le mécanisme d'interaction consiste en une induction du CYP3A4 par l'étravirine.	La co-administration d'EVOTAZ avec l'étravirine n'est pas recommandée, car elle peut entraîner la perte de l'effet thérapeutique et le développement de résistance à l'atazanavir.



Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p><b>Névirapine 200 mg deux fois par jour</b> (atazanavir 300 mg une fois par jour en association avec ritonavir 100 mg une fois par jour)</p> <p>Etude menée chez des patients infectés par le VIH</p>	<p>ASC de la névirapine ↑ 25 % (↑ 17 % ↑ 34 %) C<sub>max</sub> de la névirapine ↑ 17 % (↑ 9 % ↑ 25 %) C<sub>min</sub> de la névirapine ↑ 32 % (↑ 22 % ↑ 43 %)</p> <p>ASC d'atazanavir ↓ 42 % (↓ 52 % ↓ 29 %) C<sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 28 % (↓ 40 % ↓ 14 %) C<sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 72 % (↓ 80 % ↓ 60 %)</p> <p>Lors de la co-administration de la névirapine avec le cobicistat, une diminution des concentrations plasmatiques du cobicistat est attendue, alors que les concentrations plasmatiques de la névirapine peuvent être augmentées.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une induction du CYP3A4 par la névirapine et en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	<p>La co-administration d'EVOTAZ avec la névirapine n'est pas recommandée et peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ et le développement de résistance à l'atazanavir. La co-administration de la névirapine avec EVOTAZ peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de la névirapine qui peuvent augmenter le risque de toxicité associée à la névirapine (voir rubrique 4.4).</p>
<p><b>Rilpivirine</b></p>	<p>Il est attendu qu'EVOTAZ augmente les concentrations plasmatiques de la rilpivirine.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A.</p>	<p>EVOTAZ peut être co-administré avec la rilpivirine sans adaptation posologique car l'augmentation attendue des concentrations de rilpivirine n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>		
<b>Dolutégravir</b>	<p>Une augmentation des concentrations plasmatiques du dolutégravir est attendue lors de la co-administration avec EVOTAZ. Un impact du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'EVOTAZ n'est pas attendu.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition de l'UGT1A1 par l'atazanavir.</p>	Aucune adaptation posologique d'EVOTAZ et du dolutégravir n'est nécessaire.
<b>Raltégravir 400 mg deux fois par jour</b> (atazanavir 400 mg)	<p>ASC du raltégravir ↑ 72 % C<sub>max</sub> du raltégravir ↑ 53 % C<sub>12hr</sub> du raltégravir ↑ 95 %</p> <p>Le mécanisme consiste en une inhibition de l'UGT1A1 par l'atazanavir.</p>	Aucune adaptation posologique du raltégravir n'est nécessaire lorsqu'il est administré avec EVOTAZ.
<i>Antagonistes du CCR5</i>		
<b>Maraviroc</b>	<p>Le maraviroc est un substrat du CYP3A et sa concentration plasmatique augmente en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A.</p> <p>Un impact du maraviroc sur les concentrations de l'atazanavir et du cobicistat n'est pas attendu.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	Lors de la co-administration du maraviroc et d'EVOTAZ, les patients doivent recevoir 150 mg de maraviroc deux fois par jour. Pour plus d'informations, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du maraviroc.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		
<b>Clarithromycine 500 mg deux fois par jour</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)	<p>ASC de la clarithromycine            ↑ 94 % (↑ 75 % ↑ 116 %)            C<sub>max</sub> de la clarithromycine            ↑ 50 % (↑ 32 % ↑ 71 %)            C<sub>min</sub> de la clarithromycine            ↑ 160 % (↑ 135 % ↑ 188 %)</p> <p>14-OH clarithromycine            ASC de la 14-OH clarithromycine ↓ 70 % (↓ 74 % ↓ 66 %)            C<sub>max</sub> de la 14-OH clarithromycine ↓ 72 % (↓ 76 % ↓ 67 %)            C<sub>min</sub> de la 14-OH clarithromycine ↓ 62 % (↓ 66 % ↓ 58 %)</p> <p>ASC d'atazanavir ↑ 28 %            (↑ 16 % ↑ 43 %)            C<sub>max</sub> d'atazanavir ↔ 6 % (↓ 7 % ↑ 20 %)            C<sub>min</sub> d'atazanavir ↑ 91 % (↑ 66 % ↑ 121 %)</p> <p>La clarithromycine peut augmenter les concentrations de l'atazanavir et du cobicistat. Les concentrations de clarithromycine peuvent être augmentées lors de la co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le cobicistat et la clarithromycine.</p>	<p>La prise d'autres antibiotiques doit être considérée.</p>
<b>ANTIDIABÉTIQUES</b>		
<b>Metformine</b>	<p>Le cobicistat provoque une inhibition réversible de MATE1 et les concentrations de la metformine peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p>	<p>Une surveillance attentive du patient et une adaptation de la dose de metformine sont recommandées chez les patients traités par EVOTAZ.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIFONGIQUES</b>		
<b>Kétoconazole 200 mg une fois par jour</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations d'atazanavir n'a été observé.	Des précautions sont nécessaires. Aucune recommandation posologique particulière n'est disponible pour la co-administration d'EVOTAZ avec le kétoconazole ou l'itraconazole. Lorsqu'une co-administration est nécessaire, la dose journalière de kétoconazole ou d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.
<b>Itraconazole</b>	<p>L'itraconazole, comme le kétoconazole, est un puissant inhibiteur ainsi qu'un substrat du cytochrome CYP3A4.</p> <p>Les concentrations de kétoconazole, d'itraconazole, et/ou du cobicistat peuvent être augmentées lors de la co-administration de kétoconazole ou d'itraconazole avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir, le cobicistat et le kétoconazole ou l'itraconazole.</p>	
<b>Voriconazole</b>	Effets inconnus.	Le voriconazole ne doit pas être co-administré avec EVOTAZ sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubrique 4.4). Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration avec EVOTAZ.
<b>Fluconazole 200 mg une fois par jour</b> (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)	<p>Les concentrations d'atazanavir et de fluconazole n'ont pas été significativement modifiées quand atazanavir/ritonavir a été co-administré avec le fluconazole.</p> <p>Les concentrations du fluconazole peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.</p>	Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration avec EVOTAZ.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX</b>		
<b>Colchicine</b>	<p>Les concentrations plasmatiques de la colchicine peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	<p>EVOTAZ ne doit pas être co-administré avec de la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p><b>Posologie recommandée de la colchicine lors de son administration avec EVOTAZ chez les patients sans insuffisance rénale ou hépatique :</b> une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale lorsqu'un traitement avec EVOTAZ est nécessaire.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIMYCOBACTERIENS</b>		
<b>Rifabutine 150 mg deux fois par semaine</b> (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)	<p>ASC de la rifabutine ↑ 48 % (↑ 19 % ↑ 84 %) *</p> <p>C<sub>max</sub> de la rifabutine ↑ 149 % (↑ 103 % ↑ 206 %) *</p> <p>C<sub>min</sub> de la rifabutine ↑ 40 % (↑ 5 % ↑ 87 %) *</p> <p>ASC de la 25-O-désacétyl-rifabutine ↑ 990 % (↑ 714 % ↑ 1 361 %) *</p> <p>C<sub>max</sub> de la 25-O-désacétyl-rifabutine ↑ 677 % (↑ 513 % ↑ 883 %) *</p> <p>C<sub>min</sub> de la 25-O-désacétyl-rifabutine ↑ 1 045 % (↑ 715 % ↑ 1 510 %) *</p> <p>* Comparée à la rifabutine 150 mg une fois par jour administrée seule. ASC totale de la rifabutine et de 25-O-désacétyl-rifabutine : ↑ 119 % (↑ 78 % ↑ 169 %).</p>	<p>La co-administration d'EVOTAZ avec la rifabutine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg administrée 3 fois par semaine à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Une surveillance accrue des effets indésirables associés à la rifabutine, dont la neutropénie et l'uvéïte, est justifiée du fait de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Une réduction posologique supplémentaire de la rifabutine à 150 mg deux fois par semaine à des jours fixes est recommandée chez les patients ne tolérant pas la dose de 150 mg trois fois par semaine. Il convient de noter que la posologie de 150 mg deux fois par semaine pourrait ne pas permettre une exposition optimale à la rifabutine, conduisant ainsi à un risque de résistance à la rifamycine et à l'échec du traitement.</p> <p>Les recommandations officielles sur le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en compte.</p>
<b>Rifabutine 150 mg un jour sur deux/elvitégravir 150 mg une fois par jour/cobicistat 150 mg une fois par jour</b>	<p>Cobicistat :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>C<sub>min</sub> : ↓ 66 %</p> <p>Rifabutine :</p> <p>ASC : ↔ 8 %</p> <p>C<sub>max</sub> : ↔ 9 %</p> <p>C<sub>min</sub> : ↔ 6 %</p> <p>25-O-désacétyl-rifabutine :</p> <p>ASC : ↑ 525 %</p> <p>C<sub>max</sub> : ↑ 384 %</p> <p>C<sub>min</sub> : ↑ 394 %</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Rifampicine 600 mg une fois par jour</b> (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)	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.  Le mécanisme d'interaction consiste en une induction du CYP3A4 par la rifampicine.	La rifampicine diminue considérablement les concentrations plasmatiques de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ et le développement de résistance à l'atazanavir. L'association de la rifampicine avec EVOTAZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>AGENTS REDUCTEURS D'ACIDITE</b>		
<i>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></i>		
<b>Sans Ténofovir</b>		
<b>Famotidine 20 mg deux fois par jour</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour) chez les patients infectés par le VIH	ASC d'atazanavir ↓ 18 % (↓ 25 % ↑ 1 %) C <sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 20 % (↓ 32 % ↓ 7 %) C <sub>min</sub> d'atazanavir ↔ 1 % (↓ 16 % ↑ 18 %)	<b>Pour les patients ne prenant pas de ténofovir</b> , EVOTAZ une fois par jour avec de la nourriture peut être administré simultanément avec, et/ou au moins 10 heures après, une dose d'antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> . La dose d'antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> ne doit pas dépasser une dose comparable à 20 mg de famotidine deux fois par jour.
<b>Avec Ténofovir DF 300 mg une fois par jour</b>		
<b>Famotidine 20 mg deux fois par jour</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/ténofovir DF 300 mg une fois par jour, administrés simultanément)	ASC d'atazanavir ↓ 10 % (↓ 18 % ↓ 2 %) C <sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 9 % (↓ 16 % ↓ 1 %) C <sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 19 % (↓ 31 % ↓ 6 %)  Le mécanisme d'interaction consiste en une diminution de la solubilité de l'atazanavir liée à l'augmentation du pH intra-gastrique avec les antagonistes H <sub>2</sub> .	<b>Pour les patients qui prennent du ténofovir DF</b> , il n'est pas recommandé de co-administrer EVOTAZ avec un antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> .
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
<b>Oméprazole 40 mg une fois par jour</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour, 2 heures après l'oméprazole)	ASC d'atazanavir ↓ 94 % (↓ 95 % ↓ 93 %) C <sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 96 % (↓ 96 % ↓ 95 %) C <sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 95 % (↓ 97 % ↓ 93 %)	La co-administration d'EVOTAZ avec les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Oméprazole 40 mg une fois par jour</b> (atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour, 2 heures après l'oméprazole)	ASC d'atazanavir ↓ 76 % (↓ 78 % ↓ 73 %) C <sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 72 % (↓ 76 % ↓ 68 %) C <sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 78 % (↓ 81 % ↓ 74 %)	
<b>Oméprazole 20 mg une fois par jour le matin</b> (atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour l'après-midi, 12 heures après l'oméprazole)	ASC d'atazanavir ↓ 42 % (↓ 66 % ↓ 25 %) C <sub>max</sub> d'atazanavir ↓ 39 % (↓ 64 % ↓ 19 %) C <sub>min</sub> d'atazanavir ↓ 46 % (↓ 59 % ↓ 29 %)  Le mécanisme d'interaction consiste en une diminution de la solubilité de l'atazanavir liée à l'augmentation du pH intra-gastrique avec les inhibiteurs de la pompe à protons.	
Antiacides		
<b>Antiacides et médicaments contenant des tampons antiacides</b>	Une baisse des concentrations plasmatiques d'atazanavir est possible en cas de co-administration d'EVOTAZ avec des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, du fait d'une augmentation du pH gastrique induite par ces médicaments.	EVOTAZ doit être administré 2 heures avant ou 1 heure après les antiacides ou des médicaments tamponnés.
ANTAGONISTE DES RECEPTEURS ALPHA-1 ADRENERGIQUES		
<b>Alfuzosine</b>	Une augmentation des concentrations d'alfuzosine est possible et peut induire une hypotension.  Le mécanisme d'interaction consiste en un inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.	La co-administration d'EVOTAZ avec l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
ANTICOAGULANTS		
<b>Dabigatran</b>	La co-administration avec EVOTAZ peut augmenter les taux plasmatiques du dabigatran et avoir des effets similaires à ceux observés avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp.  Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition de la P-gp par le cobicistat.	La co-administration d'EVOTAZ avec le dabigatran est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).



<b>Médicaments par aire thérapeutique</b>	<b>Interaction</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<b>Warfarine</b>	<p>La co-administration avec EVOTAZ risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de la warfarine.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	La co-administration avec EVOTAZ n'a pas été étudiée et peut potentiellement provoquer des saignements graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de la warfarine. Il est recommandé que l'INR soit surveillé.
<b>Apixaban Edoxaban Rivaroxaban</b>	<p>La co-administration avec EVOTAZ peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des AODs, ce qui peut entraîner un risque accru de saignement.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et/ou de la P-gp par le cobicistat.</p>	La co-administration d'apixaban, d'édoxaban ou de rivaroxaban n'est pas recommandée avec EVOTAZ.
<b>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b>		
<b>Ticagrélor</b>	<p>La co-administration d'EVOTAZ et du ticagrélor peut augmenter les concentrations de l'agent antiagrégant plaquettaire.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	<p>La co-administration d'EVOTAZ et du ticagrélor est contre-indiquée.</p> <p>L'utilisation d'autres antiagrégants plaquettaires non impactés par l'inhibition ou l'induction du CYP (par exemple le prasugrel) est recommandée (voir rubrique 4.3).</p>
<b>Clopidogrel</b>	<p>La co-administration d'EVOTAZ et du clopidogrel peut entraîner une réduction de l'activité d'antiagrégant plaquettaire du clopidogrel.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le cobicistat.</p>	<p>La co-administration d'EVOTAZ et du clopidogrel n'est pas recommandée.</p> <p>L'utilisation d'autres antiagrégants plaquettaires non impactés par l'inhibition ou l'induction du CYP (par exemple le prasugrel) est recommandée.</p>
<b>Prasugrel</b>	Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le cobicistat. Il est attendu que l'activité d'antiagrégant plaquettaire soit appropriée.	Aucun ajustement de la dose de prasugrel n'est nécessaire.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIÉPILEPTIQUES</b>		
<b>Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne</b>	<p>Une diminution des concentrations plasmatiques de l'atazanavir et/ou du cobicistat par ces antiépileptiques est attendue.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une induction du CYP3A par le antiépileptique.</p>	La co-administration de EVOTAZ avec ces médicaments antiépileptiques est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANTI-HISTAMINIQUES</b>		
<b>Astémizole Terfénadine</b>	EVOTAZ ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite.	La co-administration d'EVOTAZ avec l'astémizole et la terfénadine est contre-indiquée (voir Rubrique 4.3).
<b>ANTICANCEREUX ET IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
<i>Anticancéreux</i>		
<b>Irinotécan</b>	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'EVOTAZ avec l'irinotécan, les patients devront être soumis à une surveillance étroite des effets indésirables liés à l'irinotécan.
<b>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</b>	<p>Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par le cobicistat.</p>	Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ, provoquant un risque accru d'effets indésirables habituellement associés à ces médicaments anticancéreux.
<i>Immunosuppresseurs</i>		
<b>Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus</b>	<p>Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	Un suivi thérapeutique des concentrations des immunosuppresseurs plus fréquent est recommandé en cas de co-administration avec EVOTAZ.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIPSYCHOTIQUES</b>		
<b>Pimozide</b> <b>Quétiapine</b> <b>Lurasidone</b>	<p>Les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	L'association de pimozide de quétiapine ou lurasidone et d'EVOTAZ est contre-indiquée (voir Rubrique 4.3).
<b>AGENTS CARDIOVASCULAIRES</b>		
<i>Antiarythmiques</i>		
<b>Disopyramide</b> <b>Flécainide</b> <b>Méxiletine</b> <b>Propafénone</b>	<p>Les concentrations de ces médicaments antiarythmiques peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	La co-administration avec EVOTAZ peut potentiellement provoquer des événements indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La prudence s'impose et une surveillance des concentrations thérapeutiques de ces médicaments est recommandée en cas de co-administration avec EVOTAZ.
<b>Amiodarone</b> <b>Dronédarone</b> <b>Quinidine</b> <b>Lidocaïne par voie systémique</b>	<p>Les concentrations de ces médicaments antiarythmiques peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	L'amiodarone, la dronédarone, la quinidine et la lidocaïne par voie systémique ont une marge thérapeutique étroite et sont contre-indiquées du fait de l'inhibition potentielle du CYP3A par EVOTAZ (voir Rubrique 4.3).
<b>Digoxine (0,5 mg en unidose)/cobicistat (150 mg multidose)</b>	<p>Les concentrations plasmatiques de la digoxine peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Digoxine : ASC : ↔ C<sub>max</sub> : ↑ 41 % C<sub>min</sub> : non déterminée</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition de la P-gp par le cobicistat.</p>	La concentration maximale de la digoxine est augmentée lors de la co-administration avec le cobicistat. Lors de la co-administration avec EVOTAZ, titrez la dose de digoxine et surveillez les concentrations de digoxine. Il est recommandé d'initier la digoxine par la dose la plus faible possible.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Antihypertenseurs</i>		
<b>Métoprolol</b> <b>Timolol</b>	<p>Les concentrations de bêta-bloquants peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP2D6 par le cobicistat.</p>	<p>Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration avec EVOTAZ et une réduction de la dose de bêta-bloquant peut être nécessaire.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs de canaux calciques</i>		
<b>Bépridil</b>	EVOTAZ ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite.	La co-administration de bépridil est contre-indiquée (voir Rubrique 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg une fois par jour</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)	<p>ASC du diltiazem ↑ 125 % (↑ 109 % ↑ 141 %)  C<sub>max</sub> du diltiazem ↑ 98 % (↑ 78 % ↑ 119 %)  C<sub>min</sub> du diltiazem ↑ 142 % (↑ 114 % ↑ 173 %)</p> <p>ASC du désacétyl-diltiazem ↑ 165 % (↑ 145 % ↑ 187 %)  C<sub>max</sub> du désacétyl-diltiazem ↑ 172 % (↑ 144 % ↑ 203 %)  C<sub>min</sub> 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 maximal par rapport à une administration d'atazanavir seul.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	L'exposition au diltiazem et à un métabolite, désacétyl-diltiazem, est augmentée quand le diltiazem est co-administré avec l'atazanavir, un composant d'EVOTAZ. Une réduction de la dose initiale de diltiazem de 50 % doit être envisagée, et une surveillance de l'électrocardiogramme est recommandée.
<b>Amlodipine</b> <b>Félodipine</b> <b>Nicardipine</b> <b>Nifédipine</b> <b>Vérapamil</b>	<p>Les concentrations d'inhibiteurs calciques peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	<p>Des précautions sont nécessaires. Le dosage des inhibiteurs calciques doit être envisagé. Une surveillance par électrocardiogramme est recommandée.</p> <p>Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et des événements indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec EVOTAZ.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</i>		
<b>Bosentan</b>	<p>La co-administration de bosentan et du cobicistat peut conduire à une baisse des concentrations plasmatiques du cobicistat.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	<p>Les concentrations plasmatiques de l'atazanavir peuvent être réduites, conséquence de la diminution des concentrations plasmatiques du cobicistat, ce qui peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique et au développement de résistance.</p> <p>La co-administration n'est pas recommandée (voir Rubrique 4.4).</p>
<b>CORTICOSTÉROÏDES</b>		
<b>Dexaméthasone et autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A</b>	<p>La co-administration avec de la dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes (quelle que soit la voie d'administration) qui induisent le CYP3A peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ et le développement d'une résistance à l'atazanavir.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une induction du CYP3A4 par la dexaméthasone et en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le cobicistat.</p>	<p>La co-administration avec des corticostéroïdes qui sont métabolisés par le CYP3A, en particulier pour l'utilisation à long terme, peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. Le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque de présenter des effets systémiques liés aux corticostéroïdes doit être considéré.</p> <p>Pour la co-administration par voie cutanée de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A4, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du corticostéroïde pour connaître les affections ou les utilisations qui augmentent son absorption systémique.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p><b>Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A</b> (y compris bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone).</p>	<p>Interactions non étudiées avec les composants d'EVOTAZ.</p> <p>Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec EVOTAZ, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'EVOTAZ et de corticostéroïdes qui sont métabolisés par le CYP3A (par exemple propionate de fluticasone ou autres corticostéroïdes pris par inhalation ou par voie nasale) peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne.</p> <p>La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes, moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la bécloéthasone prise par voie intranasale ou par inhalation, doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.</p>
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
<i>Autre antidépresseurs :</i>		
<p><b>Trazodone</b></p>	<p>Les concentrations plasmatiques de trazodone peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	<p>Si trazodone est co-administré avec EVOTAZ, l'association doit être utilisée avec précaution et une dose plus faible de trazodone doit être envisagée.</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>DYSFONCTIONNEMENT ERECTILE</b>		
<i>Inhibiteurs PDE5</i>		
<b>Sildénafil</b> <b>Tadalafil</b> <b>Vardénafil</b> <b>Avanafil</b>	<p>Le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont métabolisés par le CYP3A4. La co-administration d'EVOTAZ peut entraîner une augmentation des concentrations de l'inhibiteur de la PDE5 et une augmentation des effets indésirables associés à l'inhibiteur de la PDE5, notamment hypotension, anomalies visuelles et priapisme.</p> <p>Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par atazanavir et cobicistat.</p>	<p>Les patients doivent être informés de ces éventuels effets indésirables lors de la co-administration avec EVOTAZ d'inhibiteurs de la PDE5 pour traiter le dysfonctionnement érectile (voir rubrique 4.4).</p> <p>Pour le traitement du dysfonctionnement érectile, il est recommandé en cas de co-administration avec EVOTAZ d'utiliser le sildénafil avec précaution, à des doses réduites de 25 mg toutes les 48 heures ; tadalafil doit être utilisé avec précaution à des doses réduites de 10 mg toutes les 72 heures ; vardénafil doit être utilisé avec précaution à des doses réduites ne dépassant pas plus de 2,5 mg toutes les 72 heures.</p> <p>La surveillance des événements indésirables doit être accrue.</p> <p>L'association d'avanafil et d'EVOTAZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Voir aussi HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE dans ce tableau pour d'autres informations concernant la co-administration d'EVOTAZ avec le sildénafil.</p>
<b>PRODUITS À BASE DE PLANTES</b>		
<b>Millepertuis</b> <i>(Hypericum perforatum)</i>	<p>La co-administration d'EVOTAZ avec du millepertuis peut entraîner une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir et de cobicistat. Cet effet peut être dû à une induction du CYP3A4. Il y a un risque de perte de l'effet thérapeutique et de développement de résistance à l'atazanavir (voir rubrique 4.3).</p>	<p>La co-administration d'EVOTAZ avec des produits contenant du millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>



Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
<b>Progestatif/oestrogène</b>	<p>Les concentrations de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone sont augmentées quand un contraceptif oral combiné contenant ces agents est co-administré avec l'atazanavir. Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du métabolisme par l'atazanavir.</p> <p>Les effets de la co-administration d'EVOTAZ sur les progestatifs et oestrogènes ne sont pas connus.</p>	La co-administration d'EVOTAZ avec des contraceptifs hormonaux doit être évitée. Une méthode alternative fiable de contraception (non hormonale) est recommandée.
<b>Drospirénone/éthinyloestradiol 3 mg/0,02 mg en dose unique</b> (atazanavir 300 mg une fois par jour associé au cobicistat 150 mg une fois par jour)	<p>ASC du drospirénone : ↑ 130 % Drospirenone <math>C_{max}</math> : ↔ Drospirenone <math>C_{min}</math> : Non calculé</p> <p>ASC de l'éthinylestradiol : ↔ Ethinylestradiol <math>C_{max}</math> : ↔ Ethinylestradiol <math>C_{min}</math> : Non calculé</p>	Les concentrations plasmatiques de la drospirénone sont augmentées après la co-administration de drospirénone/éthinyloestradiol avec atazanavir/cobicistat. Si drospirénone/éthinyloestradiol est co-administré avec l'atazanavir/cobicistat, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.
<b>AGENTS MODIFICATEURS DES LIPIDES</b>		
Lomitapide	<p>La co-administration du lomitapide avec l'un des composants d'EVOTAZ n'a pas été étudiée.</p> <p>Le lomitapide est fortement dépendant du CYP3A4 pour son métabolisme et la co-administration avec EVOTAZ peut entraîner une augmentation des concentrations de lomitapide.</p>	<p>Il existe un risque d'augmentation nette des taux de transaminases et d'hépatotoxicité associé à une augmentation des concentrations plasmatiques de lomitapide.</p> <p>L'administration concomitante de lomitapide et d'EVOTAZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase</i>		
<b>Simvastatine Lovastatine</b>	La simvastatine et la lovastatine sont principalement métabolisées par le CYP3A4 et la co-administration à l'EVOTAZ peut entraîner une augmentation de leurs concentrations.	La co-administration de la simvastatine ou de la lovastatine avec EVOTAZ est contre-indiquée compte tenu du risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyses (voir rubrique 4.3).
<b>Atorvastatine 10 mg en dose unique</b> (atazanavir 300 mg une fois par jour associé au cobicistat 150 mg une fois par jour)	ASC d'atorvastatine : ↑ 822 % Atorvastatine C <sub>max</sub> : ↑ 1 785 % Atorvastatine C <sub>min</sub> : Non calculé  <i>ASC d'atazanavir</i> ↓ 5 % <i>C<sub>max</sub> d'atazanavir</i> ↓ 7 % <i>C<sub>min</sub> d'atazanavir</i> ↓ 10 %	Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine sont augmentées en cas d'administration concomitante d'atazanavir/cobicistat.  La co-administration de l'atorvastatine avec EVOTAZ n'est pas recommandée.
<b>Pravastatine Fluvastatine Pitavastatin</b>	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.  Les concentrations plasmatiques de pitavastatine peuvent être augmentées en cas de co-administration avec EVOTAZ.	La prudence s'impose.
<b>Rosuvastatine (10 mg en dose unique)</b> (atazanavir 300 mg une fois par jour associé au cobicistat 150 mg une fois par jour)	ASC de la rosuvastatine : ↑ 242 % C <sub>max</sub> de la rosuvastatine : ↑ 958 % C <sub>min</sub> de la rosuvastatine : Non calculé  <i>ASC de l'atazanavir</i> : ↔ <i>C<sub>max</sub> de l'atazanavir</i> : ↔ <i>C<sub>min</sub> de l'atazanavir</i> : ↑ 6 %	Les concentrations plasmatiques de la rosuvastatine sont augmentées en cas d'administration concomitante avec l'atazanavir/cobicistat.  Lorsque l'administration concomitante est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg de rosuvastatine par jour et une surveillance clinique de la tolérance (par exemple, myopathie) est recommandée.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>BÊTA-AGONISTES INHALÉS</b>		
<b>Salmétérol</b>	<p>La co-administration avec EVOTAZ peut entraîner une augmentation des concentrations du salmétérol et une augmentation des effets indésirables liés au salmétérol.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	La co-administration de salmétérol avec EVOTAZ n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE</b>		
<b>Dihydroergotamine Ergométrine Ergotamine Méthylergonovine</b>	EVOTAZ ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite.	La co-administration d'EVOTAZ avec ces dérivés de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>NEUROLEPTIQUES</b>		
<b>Perphénazine Risperidone Thioridazine</b>	<p>La co-administration de neuroleptiques avec EVOTAZ peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des neuroleptiques.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et/ou CYP2D6 par l'atazanavir et/ou le cobicistat.</p>	Une diminution de la dose de neuroleptiques métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6 peut être nécessaire en cas de co-administration avec EVOTAZ.
<b>OPIOIDES</b>		
<b>Buprénorphine, une fois par jour, dose de maintien stable</b> (Atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour).	<p>ASC de la buprénorphine ↑ 67 % C<sub>max</sub> de la buprénorphine ↑ 37 % C<sub>min</sub> de la buprénorphine ↑ 69 %</p> <p>ASC de la norbuprénorphine ↑ 105 % C<sub>max</sub> de la norbuprénorphine ↑ 61 % C<sub>min</sub> de la norbuprénorphine ↑ 101 %</p> <p>Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et de l'UGT1A1 par l'atazanavir.</p> <p>Les concentrations d'atazanavir n'ont pas été modifiées de manière significative.</p>	La co-administration justifie un suivi clinique des effets sédatifs et cognitifs. Une réduction de la dose de buprénorphine peut être envisagée.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Buprénorphine/naloxone en combinaison avec cobicistat</b>	<p>ASC de la buprénorphine : ↑ 35 % C<sub>max</sub> de la buprénorphine : ↔ 66 % C<sub>min</sub> de la buprénorphine : ↑ 66 %</p> <p>ASC de la naloxone : ↓ 28 % C<sub>max</sub> de la naloxone : ↓ 28 %</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par le cobicistat.</p>	
<b>Méthadone, dose de maintien stable</b> (atazanavir 400 mg une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations de méthadone n'a été observé lors de co-administration avec atazanavir. Étant donné qu'il a été démontré que le cobicistat n'a aucun effet significatif sur les concentrations de la méthadone, aucune interaction n'est attendue si la méthadone est co-administrée avec EVOTAZ.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si la méthadone est co-administrée avec EVOTAZ.
<b>HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE</b>		
<i>Inhibiteurs PDE5</i>		
<b>Sildénafil</b>	<p>La co-administration avec EVOTAZ peut conduire à une augmentation des concentrations de l'inhibiteur de la PDE5 et à une augmentation des effets indésirables liés à l'inhibiteur de la PDE5.</p> <p>Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et le cobicistat.</p>	Il n'a pas été établi de dose tolérée et efficace pour le sildénafil quand il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, en cas de co-administration avec EVOTAZ. Le sildénafil, quand il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>SÉDATIFS/HYPNOTIQUES</b>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Le midazolam et le triazolam sont très largement métabolisés par le CYP3A4. La co-administration avec EVOTAZ peut entraîner une augmentation importante de la concentration de ces 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.	EVOTAZ ne doit pas être co-administré avec le triazolam ou avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3) alors que la prudence est requise en cas de co-administration d'EVOTAZ avec le midazolam administré par voie parentérale. En cas de co-administration d'EVOTAZ 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.
<b>Buspirone</b> <b>Clorazépate</b> <b>Diazépam</b> <b>Estazolam</b> <b>Flurazépam</b> <b>Zolpidem</b>	Les concentrations de ces sédatifs/hypnotiques peuvent augmenter en cas de co-administration avec EVOTAZ.  Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par le cobicistat.	Pour ces sédatifs/hypnotiques, il peut être nécessaire de réduire la dose et il est recommandé de surveiller leur concentration.
<b>AGENTS DE MOTILITÉ GASTRO-INTESTINALE</b>		
<b>Cisapride</b>	EVOTAZ ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite.	La co-administration d'EVOTAZ avec le cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été exclusivement menées chez l'adulte.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

EVOTAZ n'est pas recommandé pendant la grossesse et ne doit pas être initié chez les femmes enceintes ; un schéma thérapeutique alternatif est recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.4). Cela est dû au fait que les concentrations plasmatiques du cobicistat sont considérablement réduites et, par

conséquent, les expositions aux agents antirétroviraux co-administrés, y compris l'atazanavir, au cours des deuxième et troisième trimestres, par rapport au post-accouchement.

Les études effectuées chez l'animal avec EVOTAZ sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

L'atazanavir, un composant actif d'EVOTAZ, a été détecté dans le lait maternel humain. On ne sait pas si cobicistat/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Des études effectuées chez l'animal ont montré une excrétion du cobicistat/ses métabolites dans le lait. En raison du risque de transmission du VIH et des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les mères recevant EVOTAZ doivent être informées qu'elles ne doivent allaiter en aucun cas.

### Fertilité

L'effet d'EVOTAZ sur la fertilité chez l'homme n'a pas été étudié. Dans une étude de fertilité non clinique et de l'étude de développement embryonnaire précoce chez le rat, l'atazanavir a altéré le cycle oestral sans effets sur l'accouplement ou la fertilité (voir rubrique 5.3). Aucune donnée chez l'Homme portant sur l'effet du cobicistat sur la fertilité n'est disponible. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs du cobicistat sur la fertilité.

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

EVOTAZ a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de traitements contenant de l'atazanavir ou du cobicistat (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité global d'EVOTAZ est basé sur les données issues d'études cliniques conduites avec l'atazanavir, l'atazanavir boosté avec du cobicistat ou du ritonavir, et des données post-commercialisation.

EVOTAZ contenant de l'atazanavir et du cobicistat, les effets indésirables associés à chacun des composants individuels sont attendus.

Dans l'étude de phase 3 (GS-US-216-0114), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'atazanavir boosté par le cobicistat ont été des taux élevés de bilirubine (voir Tableau 2).

Dans deux études cliniques contrôlées, dans lesquelles les patients recevaient de l'atazanavir seul (400 mg une fois par jour) ou l'atazanavir (300 mg par jour) boosté par le ritonavir (100 mg par jour), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées, diarrhée et ictère. Dans la majorité 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 (voir rubrique 4.4).

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont classés par système-organe et par fréquence : 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  $< 1/1\ 000$ ). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Fréquence</b>	
<i>Affections du système immunitaire</i>	
peu fréquent	hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
fréquent	augmentation de l'appétit
peu fréquent	perte de poids, prise de poids, anorexie
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	insomnie, rêves anormaux
peu fréquent	dépression, troubles du sommeil, désorientation, anxiété
<i>Affections du système nerveux</i>	
fréquent	maux de tête, vertiges, somnolence, dysgueusie
peu fréquent	neuropathie périphérique, syncope, amnésie
<i>Affections oculaires</i>	
très fréquent	ictère oculaire
<i>Affections cardiaques</i>	
peu fréquent	torsades de pointes <sup>a</sup>
rare	allongement de l'intervalle QT <sup>a</sup> , oedème, palpitation
<i>Affections vasculaires</i>	
peu fréquent	hypertension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
peu fréquent	dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	nausée
fréquent	vomissement, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, distension abdominale, flatulence, sécheresse buccale
peu fréquent	pancréatite, gastrite, aphtes buccaux
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
très fréquent	ictère
fréquent	hyperbilirubinémie
peu fréquent	hépatites, cholélithiase <sup>a</sup> , cholestase <sup>a</sup>
rare	hépatosplénomégalie, cholécystite <sup>a</sup>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
fréquent	rash
peu fréquent	prurit, érythème multiforme <sup>a,b</sup> , éruptions cutanées toxiques <sup>a,b</sup> , syndrome DRESS <sup>a,b</sup> (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), angioedème <sup>a</sup> , urticaire, alopecie
rare	syndrome de Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , éruption cutanée vésiculo-bulleuse, eczéma, vasodilatation
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
peu fréquent	myalgie, atrophie musculaire, arthralgie
rare	myopathie

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
peu fréquent	néphrolithiase <sup>a</sup> , hématurie, protéinurie, pollakiurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale chronique <sup>a</sup>
rare	douleur rénale
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
peu fréquent	gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquent	fatigue
peu fréquent	pyrexie, asthénie, douleur de poitrine, malaise
rare	démarche anormale

<sup>a</sup> Ces effets indésirables ont été identifiés après la mise sur le marché du médicament ; cependant, les fréquences ont été estimées à partir d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'atazanavir (avec et sans ritonavir) lors des essais cliniques randomisés et contrôlés et d'autres essais cliniques disponibles (n = 2 321).

<sup>b</sup> Voir la rubrique Description de certains effets indésirables pour plus de détails.

### Description de certains effets indésirables

#### *Syndrome de réactivation immunitaire et maladies autoimmunes*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) 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).

#### *Ostéonécrose*

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 traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, insulino-résistance, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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).

#### *Insuffisance rénale*

Cobicistat, un composant d'EVOTAZ, a montré qu'il diminuait la clairance estimée de la créatinine par inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Une augmentation de la créatinine sérique seule par rapport à la baseline du fait de l'effet inhibiteur du cobicistat n'excède généralement pas 0,4 mg/dL.

Dans l'étude GS-US-216-0114, des diminutions de la clairance de la créatinine estimée se sont produites au début du traitement avec le cobicistat, après quoi elles se sont stabilisées. Le changement



moyen ( $\pm$  SD) du taux de filtration glomérulaire estimé (GFRe) par la méthode de Cockcroft-Gault après 144 semaines de traitement était de  $-15,1 \pm 16,5$  mL/min dans le bras de l'association fixe atazanavir boosté par le cobicistat, plus l'emtricitabine et le ténofovir DF et de  $-8,0 \pm 16,8$  mL/min dans le bras de l'association fixe atazanavir boosté par le ritonavir plus l'emtricitabine et le ténofovir DF.

#### *Effets sur le foie*

Dans l'étude GS-US-216-0114, au cours des 144 semaines de traitement, l'hyperbilirubinémie ( $> 1$  fois x LSN) a été fréquente : 97,7 % dans le bras de l'association fixe atazanavir boosté par le cobicistat, plus l'emtricitabine et le ténofovir DF, et 97,4 % dans le bras de l'association fixe atazanavir boosté par le ritonavir, plus l'emtricitabine et le ténofovir DF. Cependant, un pourcentage plus élevé de sujets dans le bras atazanavir boosté par le cobicistat a présenté des augmentations de la bilirubine totale  $> 2$  x LSN par rapport à ceux du bras atazanavir boosté par le ritonavir (88,0 % contre 80,9 %). Les taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables associés à la bilirubine étaient faibles et similaires dans les deux bras (4,9 % dans le bras boosté par le cobicistat et de 4,0 % dans le bras boosté par le ritonavir). Une augmentation de  $> 3$  x LSN en alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase a été enregistré dans 12,8 % des sujets du bras boosté par le cobicistat et 9,0 % dans le bras boosté par le ritonavir.

#### *Anomalies biologiques*

L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée, chez les patients recevant un traitement contenant 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 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 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 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 atazanavir ont présenté des élévations concomitantes de Grade 3-4 des transaminases hépatiques ALAT/ASAT et de la bilirubine totale.

#### Population pédiatrique

##### *Patients pédiatriques âgés de 3 mois à $< 12$ ans*

Des patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans ont été traités par l'atazanavir pendant une durée moyenne de 115 semaines dans les essais cliniques. Le profil de sécurité d'emploi dans ces études 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.

##### *Patients pédiatriques âgés de 12 à $< 18$ ans et pesant plus de 35 kg*

La sécurité de l'atazanavir administré avec le cobicistat et deux INTI (N = 14) a été évaluée chez des patients pédiatriques âgés de 12 à  $< 18$  ans infectés par le VIH-1 et contrôlés, pendant 48 semaines dans le cadre d'une étude clinique en ouvert (GS-US-216-0128). Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi de l'atazanavir et du cobicistat était similaire à celui observé chez les adultes.

## Autres populations particulières

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

Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et /ou C 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).

### *Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C*

Dans l'étude GS-US-216-0114, 3,6 % des sujets étaient porteurs de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et 5,3 % étaient séropositifs pour le virus de l'hépatite C. Les sujets présentant des anomalies significatives des tests hépatiques avaient généralement à baseline des taux de transaminases anormaux (ASAT ou ALAT), une hépatite B chronique ou aiguë ou une co-infection virale C sous-jacente, des traitements médicamenteux hépatotoxiques concomitants (par exemple l'isoniazide), ou des antécédents médicaux d'alcoolisme ou à d'abus d'alcool.

## 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'EVOTAZ chez l'homme est limitée.

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par EVOTAZ. En cas de surdosage avec EVOTAZ, la survenue de signes de toxicité chez le patient doit être surveillée. Le traitement doit comporter des mesures générales comprenant la surveillance des signes vitaux et de l'ECG ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. L'atazanavir et le cobicistat étant largement métabolisés par le foie et fortement liés aux protéines, la dialyse est peu susceptible d'être bénéfique pour une élimination significative de ce médicament.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR15

#### Mécanisme d'action

EVOTAZ est une association à dose fixe d'un antirétroviral, l'atazanavir et d'un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat.

#### *Atazanavir*

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.

#### *Cobicistat*

Le cobicistat est un inhibiteur irréversible sélectif de la sous-famille du CYP3A des cytochromes P450. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition

systémique aux substrats du CYP3A, comme l'atazanavir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme CYP3A-dépendant.

### Activité antivirale *in vitro*

#### *Atazanavir*

L'atazanavir possède une activité anti-VIH-1 (incluant tous les sous-types testés) et anti-VIH-2 en culture cellulaire.

#### *Cobicistat*

Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale.

### Effets pharmacodynamiques

#### *Effet du cobicistat sur la pharmacocinétique de l'atazanavir*

L'activité antirétrovirale d'EVOTAZ est due à l'atazanavir. L'activité du cobicistat en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir a été démontrée dans des études pharmacocinétiques. Dans ces études pharmacocinétiques, l'exposition à l'atazanavir 300 mg boosté par le cobicistat 150 mg était comparable à celle observée avec l'atazanavir boosté par le ritonavir 100 mg. EVOTAZ est bioéquivalent à l'atazanavir 300 mg une fois par jour associé au cobicistat 150 mg une fois par jour, en tant que deux agents distincts co-administrés (voir rubrique 5.2).

### Efficacité clinique et tolérance

#### *Chez les patients VIH-1 naïfs de tout traitement*

La sécurité et l'efficacité de l'atazanavir associé au cobicistat ont été évaluées dans l'étude GS-US-216-0114 de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus un traitement actif chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement (n = 692), ayant une clairance de la créatinine estimée supérieure à 70 mL/min à la baseline.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit de l'atazanavir 300 mg associé au cobicistat 150 mg une fois par jour, soit de l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, chacun étant administré avec une association à dose fixe contenant du ténofovir DF 300 mg et de l'emtricitabine 200 mg. La randomisation a été stratifiée en fonction du taux d'ARN VIH-1 à la sélection ( $\leq 100\,000$  copies/mL ou  $> 100\,000$  copies/mL). Le taux de réponse virologique a été évalué dans les deux bras de traitement et la réponse virologique a été définie comme l'atteinte d'une charge virale indétectable ( $< 50$  copies d'ARN VIH-1/mL). Les virus étaient sensibles à l'atazanavir, à l'emtricitabine et au ténofovir DF à baseline.

Les caractéristiques des sujets à l'inclusion étaient similaires entre les bras atazanavir associé au cobicistat et atazanavir associé au ritonavir. L'âge médian des sujets était de 36 ans (intervalle : 19-70). Le taux plasmatique médian d'ARN VIH-1 à l'inclusion était de 4,81  $\log_{10}$  copies/mL (intervalle : 3,21 à 6,44). Le taux médian de cellules CD4<sup>+</sup> était de 352 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 1 à 1455) et 16,9 % des sujets avaient des taux de CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  cellules/mm<sup>3</sup>. Le pourcentage de sujets ayant à l'inclusion une charge virale  $> 100\,000$  copies/mL était de 39,7 %. Les résultats aux semaines 48 et 144 de l'étude GS-US-216-0114 sont présentés dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Résultats virologiques du traitement randomisé de l'étude GS-US-216-0114 aux semaines 48<sup>a</sup> et 144<sup>b</sup>**

	Semaine 48		Semaine 144	
	Atazanavir associé au cobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir associé au ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)	Atazanavir associé au cobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir associé au ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)
<b>Succès virologique</b> ARN VIH-1 < 50 copies/mL	85 %	87 %	72 %	74 %
Différence entre les traitements	-2,2 % (95 % IC = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % IC = -8,7 %, 4,5 %)	
<b>Echec virologique<sup>c</sup></b>	6 %	4 %	8 %	5 %
<b>Absence de données virologiques aux semaines 48 et 144</b>	9 %	9 %	20 %	21 %
Arrêt du médicament de l'étude pour EI ou décès <sup>d</sup>	6 %	7 %	11 %	11 %
Arrêt du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux disponible d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL <sup>e</sup>	3 %	2 %	8 %	10 %
Données manquantes durant la période mais sous médicament de l'étude	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

<sup>a</sup> La période de la semaine 48 se situe entre les jours 309 et 378 (inclus).

<sup>b</sup> La période de la semaine 144 se situe entre les jours 967 et 1 050 (inclus).

<sup>c</sup> Inclut les sujets ayant  $\geq 50$  copies/mL lors des périodes des semaines 48 ou 144, les sujets qui ont arrêté prématurément le traitement pour des raisons de perte ou de moindre efficacité, les sujets ayant arrêté le traitement pour des raisons autres que des effets indésirables, le décès, la perte ou le manque d'efficacité, et qui avaient une charge virale  $\geq 50$  copies/mL à l'arrêt du traitement.

<sup>d</sup> Inclut les patients qui ont arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables (EI) ou de décès à tout moment de l'étude pendant la période de traitement, et résultant en l'absence de données virologiques pendant cette période de traitement.

<sup>e</sup> Inclut les sujets qui ont arrêté le traitement pour des raisons autres que des effets indésirables, le décès, la perte ou le manque d'efficacité (par exemple, retrait du consentement, perdus de vue).

<sup>f</sup> Plus un traitement associant 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir DF en association fixe.

L'association atazanavir + cobicistat + association à dose fixe d'emtricitabine et de ténofovir DF a été non inférieure à l'association atazanavir + ritonavir + association à dose fixe d'emtricitabine et de ténofovir DF s'agissant de l'obtention d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

Dans l'étude GS-US-216-0114, l'augmentation moyenne par rapport aux valeurs initiales du nombre de cellules CD4 + aux semaines 48 et 144 était respectivement de 213 et 310 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients recevant de l'atazanavir boosté par le cobicistat et de 219 et 332 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients recevant de l'atazanavir boosté avec le ritonavir.

### Résistance

Le profil de résistance d'EVOTAZ est guidé par l'atazanavir. Le cobicistat ne sélectionne pas de mutations de résistance du VIH, en raison de son absence d'activité antivirale.

#### *Atazanavir*

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. Pour plus d'informations, veuillez vous reporter au Résumé de Caractéristique du produit REYATAZ.

#### *Atazanavir associé au cobicistat*

Les données disponibles sur le développement de résistance à l'atazanavir potentialisé avec le cobicistat sont limitées.

Dans l'analyse de l'étude GS-US-216-0114 menée chez des sujets en échec thérapeutique ayant reçu de l'atazanavir 300 mg co-administré avec du cobicistat 150 mg jusqu'à la semaine 144, les données génotypiques évaluable par analyse des échantillons obtenus à l'inclusion et lors de l'échec thérapeutique, étaient disponibles pour les 21 échecs virologiques de ce bras (6 %, 21/344). Parmi les 21 sujets, 3 ont développé une mutation de résistance M184V associée à l'emtricitabine. Aucun sujet n'a développé une mutation de résistance K65R ou K70E associée au ténofovir ou une mutation de résistance primaire associée à des inhibiteurs de protéase. Dans le bras recevant l'atazanavir 300 mg co-administré avec le ritonavir 100 mg, les données génotypiques évaluable ont été disponibles pour l'ensemble des 19 échecs virologiques (5 %, 19/348). Parmi les 19 patients, 1 a acquis la substitution M184V associée à la résistance à l'emtricitabine sans substitutions associées à la résistance au ténofovir ou à l'inhibiteur de protéase.

#### Population pédiatrique

##### *Patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 12 ans ou pesant moins de 35 kg*

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EVOTAZ dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

##### *Patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant plus de 35 kg*

La sécurité et l'efficacité de l'atazanavir avec le cobicistat ont été évaluées dans le cadre d'une étude en ouvert de phase 2/3, GS-US-216-0128, chez des patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement et présentant une clairance de la créatinine estimée  $\geq 90$  mL/min. Quatorze patients ont reçu 300 mg d'atazanavir, une fois par jour, avec 150 mg de cobicistat, une fois par jour, administrés avec un traitement de fond contenant deux INTI.

L'âge médian des patients était de 14 ans (intervalle : 12 à 17) ; le poids médian des patients était de 52,7 kg (intervalle : 46,5 à 63,3) ; 71 % des patients étaient des hommes ; 57 % étaient asiatiques, 29 % étaient caucasiens et 14 % étaient noirs. À l'inclusion, 13 des 14 patients avaient un taux plasmatique d'ARN de VIH-1 < 50 copies/mL et 1 patient avait un taux plasmatique d'ARN de VIH-1 = 50 copies/mL

Chez les patients traités par atazanavir + cobicistat, la valeur moyenne à l'inclusion du taux et du pourcentage de cellules CD4+ était respectivement de 770 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 486 à 1 765) et de 33 % (intervalle : 23 % à 45 %). À la semaine 48, 93 % (13/14) des patients ont conservé un taux d'ARN de VIH-1 < 50 copies/mL et la variation médiane par rapport aux valeurs de référence du taux et du pourcentage de cellules CD4+ était de -60 cellules/mm<sup>3</sup> et de -0,3 %, respectivement. Trois des 14 patients étaient éligibles à l'analyse de résistance : 1 patient n'a montré aucune résistance à la protéase ou à la transcriptase inverse, et 2 avaient des données manquantes en raison de l'échec du test.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Un comprimé d'EVOTAZ est bioéquivalent à une gélule d'atazanavir (300 mg) plus un comprimé de cobicistat (150 mg) après l'administration unique d'une dose orale avec un repas léger chez des sujets sains (n = 62).

Les énoncés suivants reflètent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives d'EVOTAZ.

## Absorption

Dans une étude où les sujets infectés par le VIH (n = 22) ont pris de l'atazanavir 300 mg associé au cobicistat 150 mg une fois par jour avec de la nourriture, les valeurs de la  $C_{max}$ , l' $ASC_{tau}$  et la  $C_{tau}$  de l'atazanavir à l'état d'équilibre (moyenne  $\pm$  écart type) ont été respectivement de  $3,9 \pm 1,9$  microgramme/mL,  $46,1 \pm 26,2$  microgrammes•h/mL et  $0,80 \pm 0,72$  microgramme/mL. Les valeurs de la  $C_{max}$ , l' $ASC_{tau}$  et la  $C_{tau}$  du cobicistat à l'état d'équilibre (moyenne  $\pm$  écart type) ont été respectivement de  $1,5 \pm 0,5$  microgramme/mL,  $11,1 \pm 4,5$  microgrammes•h/mL et  $0,05 \pm 0,07$  microgramme/mL (n = 22).

### *Effet de l'alimentation*

L'administration d'une dose unique d'EVOTAZ avec un repas léger (336 kcal, 5,1 g de matières grasses, 9,3 g de protéines) a entraîné une augmentation de 42 % de la  $C_{max}$  de l'atazanavir, une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir, une augmentation de 31 % de la  $C_{max}$  du cobicistat et une augmentation de 24 % de l'ASC du cobicistat par rapport à l'état à jeun. L'administration d'une dose unique d'EVOTAZ avec un repas riche en graisses (1 038 kcal, 59 g de matières grasses, 37 g de protéines) a entraîné une diminution de 14 % de la  $C_{max}$  de l'atazanavir sans changement de l'ASC de l'atazanavir ou des expositions au cobicistat ( $C_{max}$ , ASC) par rapport à l'état à jeun. La  $C_{24h}$  de l'atazanavir après un repas riche en graisses a été augmenté d'environ 23 % en raison d'une absorption retardée ; le  $T_{max}$  médian a augmenté de 2,0 à 3,5 heures. La  $C_{max}$  et l'ASC après un repas riche en graisses a diminué respectivement de 36 % et 25 % par rapport à un repas léger ; toutefois, la  $C_{24h}$  de l'atazanavir était similaire quand EVOTAZ a été donné avec un repas léger et un repas riche en graisses. Pour améliorer la biodisponibilité, EVOTAZ doit être pris avec de la nourriture.

## Distribution

### *Atazanavir*

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.

### *Cobicistat*

Le cobicistat est lié à 97-98 % aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament est de 2.

## Biotransformation

### *Atazanavir*

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*.

### *Cobicistat*

Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de [ $^{14}C$ ]cobicistat, 99 % de la radioactivité circulante présente dans le plasma correspondaient au cobicistat sous forme inchangée. De faibles taux de métabolites sont observés dans les urines et les fèces et ceux-ci ne contribuent pas à l'activité inhibitrice du cobicistat sur le CYP3A.

## Elimination

### *Atazanavir*

Après une dose unique de 400 mg d'atazanavir marquée au  $^{14}\text{C}$ , 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.

### *Cobicistat*

Après administration orale de [ $^{14}\text{C}$ ]cobicistat, 86 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2 %, dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de cobicistat est d'environ 3-4 heures.

## Linéarité/non-linéarité

### *Atazanavir*

L'atazanavir démontre une pharmacocinétique non linéaire avec des augmentations des valeurs d'ASC et de  $C_{\text{max}}$  supérieures aux augmentations proportionnelles à la dose pour un intervalle allant de 200 mg à 800 mg une fois par jour.

### *Cobicistat*

Les expositions au cobicistat sont non linéaires et augmentent de façon supérieure à la proportionnalité à la dose sur l'intervalle allant de 50 mg à 400 mg, ce qui est cohérent pour un inhibiteur irréversible du CYP3A

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

#### Atazanavir

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 cobicistat chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'atazanavir 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).

#### Cobicistat

Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 mL/min). Aucune différence significative concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale grave et les sujets sains, ce qui est cohérent avec la faible clairance rénale du cobicistat.

### *Insuffisance hépatique*

#### Atazanavir

Atazanavir est métabolisé et éliminé principalement par le foie. Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'atazanavir après une administration de 300 mg d'atazanavir en association avec le ritonavir n'ont pas été étudiés. Une augmentation des concentrations d'atazanavir, administré avec le cobicistat, est attendue chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Cobicistat

Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) sur la pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été étudié.

### *Sujets âgés*

Les paramètres pharmacocinétiques d'atazanavir et du cobicistat, seuls ou en association, n'ont pas été évalués chez les personnes âgées (65 ans et plus).

### *Population pédiatrique*

#### *Patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 12 ans*

Pour les patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 12 ans, aucun paramètre de pharmacocinétique de l'atazanavir et du cobicistat en association n'est disponible.

#### *Patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant plus de 35 kg*

Chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans qui ont reçu de l'atazanavir boosté par le cobicistat (n = 14) dans l'étude GS-US-216-0128, les expositions à l'atazanavir et au cobicistat ( $ASC_{tau}$ ,  $C_{max}$ , et  $C_{min}$ ) étaient plus élevées (24 % à 180 %) que chez les adultes ; cependant, les augmentations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives car les profils de sécurité d'emploi étaient similaires chez les patients adultes et pédiatriques.

### *Sexe*

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été identifiée pour l'atazanavir ou le cobicistat.

### *Origine ethnique*

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'atazanavir ou le cobicistat.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans une étude de toxicité de l'association de l'atazanavir et du cobicistat par voie orale chez les rats pendant 3 mois, aucune interaction toxicologique apparentes et notamment aucune toxicité additionnelle ou synergique n'a été observée. Les toxicités observées, par comparaison aux profils de ces traitements pris séparément, pourraient être attribuées soit à l'atazanavir, soit au cobicistat.

Dans une étude *ex vivo* de pharmacologie sur le lapin, des coeurs isolés ont été exposés à l'atazanavir, au cobicistat, ou à l'association atazanavir et cobicistat. Chaque agent induit des effets sur la contractilité ventriculaire gauche et un allongement de l'espace PR à des concentrations au moins 35 fois plus élevées que les  $C_{max}$  aux doses d'atazanavir et du cobicistat libres recommandées chez l'Homme ( $C_{max}$  DRH). En association, aucun effet additif ou synergique cardiovasculaire n'a été observé à des concentrations d'atazanavir et du cobicistat au moins deux fois plus élevées que les concentrations d'atazanavir et du cobicistat libres à la  $C_{max}$  DRH.

Les informations ci-dessous reflètent les données précliniques de chacune des substances actives d'EVOTAZ.

### Atazanavir

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 minime à modérée chez les rats mais ne l'étaient pas chez les souris ou les chiens.

Des études *in vitro* ont montré que le canal potassique cardiaque humain cloné (hERG) était inhibé à 15 % avec une concentration d'atazanavir (30 µM) 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 2 semaines sur la toxicité par voie orale chez le chien. Des études ultérieures de 9 mois sur la toxicité par voie orale chez le chien n'ont révélé aucune modification électrocardiographique liée au produit. La signification clinique de ces données non cliniques n'est pas connue. D'éventuels effets cardiaques induits par ce produit chez l'homme ne peuvent pas être exclus (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le risque potentiel d'un allongement de l'espace PR doit être considéré en cas de surdosage (voir rubrique 4.9).

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

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

Lors des études de 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.

## Cobicistat

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin lors des études de toxicité sur le développement. Chez le rat, des modifications de l'ossification au niveau de la colonne vertébrale et des sternèbres des foetus se sont produites à une dose ayant engendré une toxicité maternelle significative.

Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations moyennes au moins 10 fois supérieures à l'exposition obtenue chez l'homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Une étude de cancérogénicité à long terme du cobicistat chez le rat a révélé un potentiel tumorigène spécifique à cette espèce qui est considéré sans pertinence pour l'homme. Une étude de cancérogénicité à long terme chez la souris n'a révélé aucun potentiel cancérogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

cellulose microcristalline (E460(i))  
croscarmellose sodique (E468)  
carboxyméthylamidon sodique  
crospovidone (E1202)  
acide stéarique (E570)  
stéarate de magnésium (E470b)  
hydroxypropyl cellulose (E463)  
silice (E551)

#### Pelliculage

hypromellose (hydroxypropyl méthyl cellulose, E464)  
dioxyde de titane (E171)  
talc (E553b)  
triacétine (E1518)  
oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Non applicable.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant en polypropylène. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un déshydratant de gel de silice.

Les conditionnements suivants sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

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

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

EU/1/15/1025/001-002

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

Date de la première autorisation : 13 juillet 2015  
Date du dernier renouvellement : 27 mars 2020

## **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. FABRICANTS RESPONSABLES 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. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

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

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03102, Anagni (FR)  
Italie

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 (PSUR)**

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

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

### **▪ Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités 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.

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**ETIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOITE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimés pelliculés  
atazanavir/cobicistat

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate) et 150 mg de cobicistat.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés.  
90 (3 flacons de 30) comprimés-pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voir orale.

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

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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



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

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

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

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

EU/1/15/1025/001 30 comprimés pelliculés.  
EU/1/15/1025/002 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

evotaz

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

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

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

PC  
SN  
NN

## **B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimés pelliculés atazanavir/cobicistat

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

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

#### **Que contient cette notice ? :**

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

#### **1. Qu'est-ce que EVOTAZ et dans quel cas est-il utilisé**

EVOTAZ contient deux substances actives :

- **atazanavir est un médicament antiviral (ou antirétroviral).** Il appartient à un groupe d'antirétroviraux appelés *inhibiteurs de protéase*. Ces médicaments contrôlent l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en bloquant la production d'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 azatanavir réduit le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.
- **cobicistat, un booster (potentialisateur pharmacocinétique) pour aider à améliorer les effets de l'atazanavir.** Cobicistat ne traite pas directement votre infection par le VIH, mais il augmente les taux d'atazanavir dans le sang. Il y parvient en ralentissant la dégradation de l'atazanavir et du darunavir qui restent ainsi plus longtemps dans le corps.

EVOTAZ peut être utilisé chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg), qui sont contaminés par le VIH qui est responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Il est prescrit en association avec d'autres antirétroviraux pour aider à contrôler votre infection par le VIH. Votre médecin discutera avec vous de la meilleure association de traitements avec EVOTAZ dans votre cas.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EVOTAZ**

##### **Ne prenez jamais EVOTAZ**

- **si vous êtes allergique** à l'atazanavir, au cobicistat 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**
- **si vous prenez les traitements suivants :** voir également *Autres médicaments et EVOTAZ*
  - rifampicine, antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose
  - carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne (utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie)

- 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) ; amiodarone, dronedarone, quinidine, lidocaïne (injectable) ou bépridil (utilisés pour corriger le rythme cardiaque) ; ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, ergometrine et 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)
- simvastatine, lovastatine et lomitapide (utilisées pour réduire le cholestérol sanguin)
- avanafil (utilisé pour traiter les troubles de l'érection)
- colchicine (utilisées pour traiter la goutte), si vous avez des troubles rénaux/hépatiques
- dabigatran et ticagrélor (utilisés pour prévenir et réduire la formation des caillots sanguins)
- produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir, et l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (utilisée pour traiter l'hépatite C chronique)

Ne prenez pas le sildénafil avec EVOTAZ 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

Certaines personnes nécessitent des précautions particulières avant ou pendant la prise d'EVOTAZ. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre EVOTAZ.

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

Vous devez informer votre médecin :

- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous développez des signes ou symptômes de calculs (douleur du côté droit). Des calculs ont été rapportés chez des patients prenant de l'atazanavir, un composant d'EVOTAZ.
- si vous avez une hémophilie de type A ou B, vous pouvez noter une augmentation des saignements.
- si vous avez des problèmes avec vos reins ou si vous nécessitez une hémodialyse. Des calculs rénaux ont été rapportés chez des patients prenant de l'atazanavir, un composant d'EVOTAZ. 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.
- si vous prenez une contraception orale ("**la pilule**") pour éviter d'être enceinte. Si vous utilisez actuellement un contraceptif oral ou utilisez un patch contraceptif pour éviter une grossesse, vous devez utiliser un type de contraception supplémentaire ou différent (par exemple le préservatif).

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection,

veuillez en informer votre médecin immédiatement. En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

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

Des cas d'hyperbilirubinémie (une augmentation du taux de bilirubine dans le sang) ont été rapportés chez des patients sous EVOTAZ. Les signes peuvent être un léger jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous ressentez 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 EVOTAZ. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée.

EVOTAZ peut affecter la façon dont vos reins fonctionnent.

Si vous remarquez un changement dans la manière dont votre cœur bat (changements du rythme cardiaque), veuillez en informer votre médecin.

## **Enfants**

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg, l'utilisation d'EVOTAZ n'a pas été étudiée dans cette population.

## **Autres médicaments et EVOTAZ**

**EVOTAZ ne peut pas être pris avec certains médicaments.** Ceux-ci sont listés dans la section Ne prenez jamais EVOTAZ, au début de la rubrique 2.

Il y a des médicaments que vous ne devez pas prendre ensemble ou qui peuvent nécessiter un changement de leur mode d'administration quand ils sont pris avec EVOTAZ. 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 :

- des médicaments contenant du ritonavir ou du cobicistat (agents boosters)
- d'autres médicaments traitant l'infection par le VIH (par exemple, indinavir, didanosine, ténofovir disoproxil, ténofovir alafénamide, éfavirenz, étravirine, névirapine et maraviroc)
- 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"), vous devez utiliser un type de contraception supplémentaire ou différent (par exemple le préservatif)
- médicaments utilisés pour traiter les maladies liées à l'acidité gastrique ("brûlures d'estomac") (par exemple les antiacides, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> comme la famotidine et les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole)

- disopyramide, flécaïnide, mexilétine, propafénone, digoxine, bosentan, amlodipine, fêlodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil, diltiazem, métoprolol et timolol (médicaments réduisant la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou corrigeant le rythme cardiaque)
- atorvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine et rosuvastatine (utilisées pour diminuer les taux de cholestérol)
- salmétérol (utilisé pour traiter l'asthme)
- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus (médicaments immunosuppresseurs)
- certains antibiotiques (rifabutine, clarithromycine)
- kétoconazole, itraconazole, voriconazole et fluconazole (antifongiques)
- metformine (utilisée pour traiter le diabète de type 2)
- warfarine, apixaban, édoxaban, clopidogrel et rivaroxaban (utilisés pour réduire la coagulation sanguine)
- irinotécan, dasatinib, nilotinib, vinblastine et vincristine (utilisés dans le traitement du cancer)
- trazodone (utilisé pour traiter la dépression)
- perphénazine, risperidone, thioridazine, midazolam (donnés par voie parentérale), buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam et zolpidem (utilisé pour traiter les troubles du système nerveux)
- buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes et la douleur)

Il est important d'indiquer à votre médecin si vous prenez : des corticostéroïdes, y compris la dexaméthasone, la bétaméthasone, le budésonide, la fluticasone, la mométasone, la prednisone, la triamcinolone. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les allergies, l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin, les affections inflammatoires oculaires, articulaires et musculaires, ainsi que d'autres affections inflammatoires. Si d'autres options ne peuvent pas être utilisées, ce médicament ne peut être utilisé qu'après une évaluation médicale et sous étroite surveillance par votre médecin afin de détecter d'éventuels effets secondaires des corticostéroïdes.

### Grossesse et allaitement

EVOTAZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car le taux de médicament dans votre sang peut s'abaisser pendant la grossesse et ne plus être assez élevé pour contrôler le VIH. Votre médecin vous prescrira d'autres médicaments si vous tombez enceinte sous EVOTAZ.

L'atazanavir, un composant d'EVOTAZ, est excrété dans le lait maternel humain. L'excrétion du cobicistat, un autre composant d'EVOTAZ, dans le lait maternel humain n'est pas connue mais il a été montré qu'il est excrété dans le lait chez l'animal. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par EVOTAZ.

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

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

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients ont décrit des sensations vertigineuses pendant le traitement par l'atazanavir ou le cobicistat, substances actives d'EVOTAZ. Si vous sentez des vertiges ou si vous êtes étourdi, ne conduisez pas, n'utilisez aucun outil ou n'utilisez pas de machines, et contactez immédiatement votre médecin.

## 3. Comment prendre EVOTAZ

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Dans ces conditions, ce médicament sera efficace et le risque pour le virus VIH de développer une résistance au traitement sera réduit.

La dose recommandée d'EVOTAZ chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) est d'un comprimé par jour par voie orale et avec de la nourriture, en association d'autres médicaments antirétroviraux. Les comprimés ont un mauvais goût, aussi avaler le comprimé en entier ; ne pas écraser ou mâcher les comprimés. Ceci vous aidera à obtenir la dose complète.

#### **Si vous avez pris plus d'EVOTAZ que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement plus d'EVOTAZ 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 EVOTAZ**

Si vous oubliez de prendre une dose d'EVOTAZ dans les 12 heures ou moins, prenez la avec de la nourriture et ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous oubliez de prendre une dose et que vous vous en rendez compte plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle de d'EVOTAZ, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour la prochaine dose. Il est important que vous n'oubliez aucun dose d'EVOTAZ ou des autres médicaments antirétroviraux.

#### **Si vous arrêtez de prendre EVOTAZ**

Ne pas arrêter le traitement par EVOTAZ 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. Informez votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par EVOTAZ.

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- jaunissement de la peau ou de la partie blanche de vos yeux
- nausées

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

- augmentation des taux de bilirubine dans le sang
- vomissements, diarrhée, douleurs ou inconfort au niveau de l'estomac, indigestion, ballonnement ou distension abdominale (abdomen), gaz (flatulences)
- maux de tête, sensations vertigineuses
- fatigue extrême
- augmentation de l'appétit, modification du goût, bouche sèche
- difficulté à dormir, rêves anormaux, envie de dormir
- rash

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

- rythme cardiaque irrégulier pouvant menacer le pronostic vital (torsade de pointes)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- inflammation du foie
- inflammation du pancréas, inflammation de l'estomac
- réactions allergiques, y compris éruption cutanée, température élevée, augmentation des taux d'enzymes hépatiques observés lors des tests sanguins, augmentation d'un type de globule blanc [éosinophilie] et / ou hypertrophie des ganglions lymphatiques (voir rubrique 2)
- gonflement sévère de la peau et d'autres tissus, le plus souvent les lèvres ou les yeux
- évanouissement, augmentation de la pression artérielle
- douleur thoracique, malaise, fièvre

- essoufflement
- formation de calculs rénaux, inflammation des reins, sang dans les urines, excès de protéines dans l'urine, augmentation de la fréquence des mictions, maladie rénale chronique (l'efficacité de vos reins)
- calculs biliaires
- rétrécissement musculaire, douleurs articulaires, douleurs musculaires
- inflammation de la glande mammaire chez l'homme
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- fatigue ou faiblesse inhabituelle
- perte d'appétit, perte de poids, gain de poids
- désorientation, perte de mémoire
- engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleur dans les bras et les jambes
- ulcères de la bouche et boutons de fièvre
- éruption cutanée avec démangeaisons, perte ou amincissement inhabituel des cheveux, démangeaisons

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

- réactions allergiques comprenant une éruption cutanée grave, une température élevée et une hypertrophie des ganglions lymphatiques (syndrome de Stevens-Johnson, voir rubrique 2)
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier (allongement de l'intervalle QTc)
- augmentation de la taille du foie et de la rate
- inflammation de la vésicule biliaire
- douleur rénale
- gonflement
- accumulation visible de liquide sous la peau, éruption cutanée, élargissement des vaisseaux sanguins
- marcher de manière anormale
- douleurs musculaires, faiblesse musculaire, non causée par l'exercice physique

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.

### **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 EVOTAZ**

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 et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °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 EVOTAZ

- Les substances actives sont l'atazanavir et le cobicistat. Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate), et 150 mg de cobicistat.
- Les autres composants sont :  
*Noyau du comprimé* - cellulose microcristalline (E460(i)), croscarmellose sodique (E468), carboxyméthylamidon sodique, crospovidone (E1202), acide stéarique (E570), stéarate de magnésium (E470b), hydroxypropyl cellulose (E463), silice (E551)  
*Pelliculage* - hypromellose (hydroxypropyl méthyl cellulose, E464), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), triacétine (E1518), oxyde de fer rouge (E172)

### Qu'est ce que EVOTAZ et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'EVOTAZ sont des comprimés roses, ovales, biconvexes, de dimension approximative 19 mm x 10.4 mm, comportant la mention "3641" gravée sur une face et sans marquage sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'EVOTAZ sont proposés en flacons de 30 comprimés. Les conditionnements suivants sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

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

#### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

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

#### Fabricant

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

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

#### 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>.