

Inhibiteur
de protéase

REYATAZ®

 Bristol-Myers Squibb

Atazanavir

PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

REYATAZ® 150 mg

atazanavir (150 mg)

gélules de couleur bleue et bleu poudré
étuis contenant 60 gélules

• Conservation : à une température < 25°C



REYATAZ® 200 mg

atazanavir (200 mg)

gélules de couleur bleue
étuis contenant 60 gélules

• Conservation : à une température < 25°C



REYATAZ® 300 mg

atazanavir (300 mg)

gélules de couleur rouge et bleue
flacons contenant 30 gélules

• Conservation : à une température < 25°C



INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, en association avec d'autres antirétroviraux

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Insuffisance hépatique modérée à sévère
- Associations médicamenteuses contre-indiquées ➔ cf. *interactions significatives*
- Intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase, malabsorption du glucose et du galactose

POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes : **une gélule à 300 mg, avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour**
- Nourrissons, enfants et adolescents : absence de données
- Prise avec de la nourriture** (ne pas ouvrir les gélules)

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Insuffisance hépatique légère : administration prudente
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) : surveillance étroite ; en cas d'aggravation, interruption ou arrêt du traitement
- Insuffisance rénale : pas d'adaptation posologique
- Antécédents de troubles de la conduction cardiaque (BAV du 2^{ème} ou 3^{ème} degré, bloc de branche complet), risque d'allongement de l'intervalle QT (bradycardie, synd. du QT long congénital, désordres électrolytiques) : administration prudente, si bénéfice > risque
- Hémophilie : informer les patients du risque d'augmentation des saignements
- Grossesse : administration non recommandée, sauf si bénéfice > risque ; surveillance étroite avant l'accouchement
- Conduite et utilisation de machines : informer les patients du risque de vertiges

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

- Concentrations plasmatiques résiduelles : 200 - 1000 ng/ml

REYATAZ®



EFFETS INDESIRABLES - SURVEILLANCE

- Troubles du système immunitaire
 - Réaction d'hypersensibilité
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
 - Anorexie, ↑ appétit, ↑ ou ↓ poids • Diabète
- Troubles psychiatriques
 - Anxiété, dépression, rêves anormaux, désorientation, insomnie, troubles du sommeil
- Troubles du système nerveux
 - Céphalées
 - Amnésie, confusion, vertiges, somnolence, syncope, dysgueusie, neuropathie périphérique
- Troubles cardio-vasculaires
 - Hypertension ○ Œdème, palpitation
 - ↑ espace PR
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
 - Dyspnée
- Troubles gastro-intestinaux
 - Nausée, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement
 - Flatulence, gastrite, pancréatite, aphtes buccaux, distension abdominale, sécheresse buccale
 - Distension abdominale
- Troubles hépato-biliaires
 - Jaunisse ○ Hépatite ○ Hépatosplénomégalie
 - Cholélithiase, cholécystite, cholestase

- Troubles oculaires
 - **Ictère scléral**
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
 - Rash ○ Alopécie, prurit, urticaire
 - Eczéma, vasodilatation, éruption vésiculobulleuse
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
 - Arthralgies, atrophie musculaire, myalgies ○ Myopathie
- Troubles rénaux et des voies urinaires
 - Néphrolithiase ➔ interruption temporaire ou arrêt du traitement en cas de signes ou de symptômes évocateurs
 - Hématurie, pollakiurie, protéinurie ○ Douleur rénale
- Troubles des organes de reproduction et du sein
 - Gynécomastie
- Troubles généraux
 - Fatigue ○ Douleur de poitrine, fièvre, malaise, asthénie
 - Démarche anormale

- Anomalies biologiques
 - ↑ **bilirubine totale** (indirecte ++), ↑ **amylasémie**
 - Neutropénie, ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ lipasémie, ↑ CPK

- Effets indésirables communs aux antirétroviraux
 - Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)
 - Syndrome de restauration immunitaire
 - Ostéonécrose



INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

- INTI
- Didanosine : [↓]
 - ➔ prise à jeun au moins 2 heures après l'atazanavir/rtv
- Ténofovir : [↑], [↓ atazanavir] ➔ surveillance étroite
- INNTI
- Efavirenz : [↓ atazanavir]
 - ➔ si nécessaire, ↑ dose d'atazanavir à 400 mg avec 200 mg de ritonavir en une prise avec de la nourriture ; surveillance étroite
- Névirapine : [↑], [↓ atazanavir]
- IP
- Indinavir ➔ ↑ bilirubinémie indirecte
- Ritonavir (doses > 100 mg)
- Autres IP
- Amiodarone, lidocaïne [systémique] : [↑]
 - ➔ surveillance étroite ; suivi des CP de ces médicaments
- Antagonistes des récepteurs H2 : [↓ atazanavir]
 - ➔ prise d'atazanavir/rtv 2 heures avant et au moins 10 heures après ces médicaments
- Antiacides, médicaments contenant des tampons antiacides : [↓ atazanavir]
 - ➔ prise d'atazanavir/rtv 2 heures avant ou 1 heure après ces médicaments
- Astémizole, terfénadine : [↑] ➔ effets indésirables graves
- Atorvastatine : [↑] ➔ administration prudente
- Bépridil, quinidine [↑] ➔ effets indésirables graves
- Buprénorphine : [↑] ➔ effets sédatifs et cognitifs
 - ➔ surveillance étroite ; si nécessaire, ↓ dose de buprénorphine
- Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus : [↑]
 - ➔ suivi des CP de ces médicaments jusqu'à stabilisation
- Cisapride : [↑] ➔ effets indésirables graves
- Clarithromycine : [↓], [↑ atazanavir] ➔ surveillance étroite

- Contraceptifs oraux ➔ autre méthode de contraception
- Dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine,...) : [↑] ➔ ergotisme
- Diltiazem : [↑] ➔ ↑ espace PR
 - ➔ ↓ dose de diltiazem de 50%, titration, surveillance de l'ECG
- Fluticasone, corticoïdes métabolisés par le CYP3A4 (interaction avec le ritonavir) : [↑] ➔ s. de Cushing, inhibition surrénalienne
 - ➔ si nécessaire, ↓ dose de glucocorticoïdes ou passage à un glucocorticoïde non substrat de CYP3A4 et surveillance étroite ; à l'arrêt, ↓ progressive de la dose sur une période plus longue
- Inhibiteurs de la pompe à protons : [↓ atazanavir]
 - ➔ si nécessaire, ↑ dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir (ne pas dépasser l'équivalent de 20 mg d'oméprazole) ; surveillance étroite
- Irinotécan : [↑] ➔ surveillance étroite
- Itraconazole, kétoconazole : [↑ atazanavir]
 - ➔ administration prudente (■ doses > 200 mg/j)
- Lovastatine, simvastatine : [↑] ➔ myopathie, rhabdomyolyse
- Midazolam [oral], triazolam : [↑] ➔ effets indésirables graves
- Midazolam [IV] : [↑] ➔ détresse respiratoire, sédation prolongée
 - ➔ surveillance étroite ; adaptation posologique du midazolam
- Millepertuis : [↓ atazanavir]
- Pimozide : [↑] ➔ effets indésirables graves
- Rifabutine : [↑], [↑ atazanavir]
 - ➔ ↓ dose de rifabutine à 150 mg un jour sur 2 ou 3 fois/sem
- Rifampicine : [↓ atazanavir]
- Sildénafil : [↑] ➔ hypotension, troubles visuels, priapisme
 - ➔ administration prudente
- Vérapamil : [↑] ➔ surveillance étroite
- Voriconazole : [↓], [↓ ritonavir]
 - ➔ si nécessaire, surveillance étroite
- Warfarine ➔ surveillance étroite de l'INR



MUTATIONS DE RESISTANCE (protéase)

- Mutations associées à une résistance
 - I50L
 - Au moins 3 mutations parmi les suivantes : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M