

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Darunavir Sandoz 800 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, rouge foncé, de forme oblong, imprimé « 800 » sur une face et ne comportant rien sur l'autre face

Dimensions : environ 20,2 x 10,1 mm

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du cobicistat, est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans, pesant au moins 40 kg) (voir rubrique 4.2).

Les comprimés de Darunavir Sandoz peuvent être utilisés pour obtenir les schémas thérapeutiques adaptés pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 3 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, qui :

- sont naïfs de tout traitement antirétroviral (ARV) (voir rubrique 4.2).
- ont été prétraités par des ARV, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de cellules CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/l. Dans le cadre de l'instauration du traitement par Darunavir Sandoz chez ces patients prétraités par des ARV, des tests génotypiques devront guider l'utilisation de Darunavir Sandoz (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par du personnel de santé expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Suite à l'instauration du traitement par Darunavir Sandoz, les patients doivent être conseillés de ne pas altérer la posologie ou la forme posologique, et de ne pas non plus interrompre le traitement sans en avoir préalablement parlé avec leur personnel de santé.

Le profil d'interaction du darunavir varie selon que le ritonavir ou le cobicistat est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. Le darunavir peut par conséquent présenter différentes contre-indications et recommandations lors de l'administration d'autres médicaments en concomitance, selon qu'il est potentialisé avec du ritonavir ou du cobicistat (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

### Posologie

Darunavir Sandoz doit toujours être administré par voie orale avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir – utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique – et en association avec d'autres antirétroviraux. Le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat ou du ritonavir, le cas échéant, devra par conséquent être consulté avant l'instauration du traitement par Darunavir Sandoz. Le cobicistat n'est pas indiqué pour une utilisation en deux prises par jour, ni pour une utilisation chez la population pédiatrique de moins de 12 ans et pesant moins de 40 kg.

#### *Patients adultes naïfs de tout traitement ARV*

La posologie recommandée est de 800 mg, une fois par jour, administrée avec 150 mg de cobicistat, une fois par jour, ou 100 mg de ritonavir, une fois par jour, à prendre avec de la nourriture. Les comprimés de Darunavir Sandoz 800 mg peuvent être utilisés pour obtenir la posologie de 800 mg, une fois par jour.

#### *Patients adultes prétraités par des ARV*

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- Chez les patients prétraités par des ARV, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir\* et présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de cellules CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/l (voir rubrique 4.1), une posologie de 800 mg, une fois par jour, avec 150 mg de cobicistat, une fois par jour, ou 100 mg de ritonavir, une fois par jour, à prendre avec de la nourriture, peut être utilisée. Les comprimés de Darunavir Sandoz 800 mg peuvent être utilisés pour obtenir la posologie de 800 mg, une fois par jour.
- Chez tous les autres patients prétraités par des ARV, ou dans le cas où aucune analyse génotypique du VIH-1 n'est disponible, la posologie recommandée est de 600 mg, deux fois par jour, avec 100 mg de ritonavir, deux fois par jour, à prendre avec de la nourriture. Voir le Résumé des caractéristiques du produit des comprimés de darunavir de 75, 150, 300 ou 600 mg.

\* Mutations associées à une résistance au darunavir : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

#### *Patients pédiatriques naïfs de tout traitement ARV (âgés de 3 à 17 ans et pesant au moins 40 kg)*

La posologie recommandée est de 800 mg, une fois par jour, avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour, à prendre avec de la nourriture ou 800 mg une fois par jour avec 150 mg de cobicistat au cours d'un repas (chez les adolescents à partir de 12 ans). Les comprimés de 800 mg de Darunavir Sandoz peuvent être utilisés pour mettre en place le schéma thérapeutique de 800 mg une fois par jour. La dose de cobicistat à utiliser avec le darunavir chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas été déterminée.

#### *Patients pédiatriques prétraités par des ARV (âgés de 3 à 17 ans et pesant au moins 40 kg)*

La dose de cobicistat à utiliser avec le darunavir chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas été déterminée.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- Chez les patients prétraités par des ARV, sans aucune mutation associée à une résistance

au darunavir\* et présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de cellules CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/l (voir rubrique 4.1), une posologie de 800 mg, une fois par jour, avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour, à prendre avec de la nourriture, ou 800 mg une fois par jour avec 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant un repas (chez les adolescents à partir de 12 ans) peut être utilisée. Darunavir Sandoz 800 mg comprimés peuvent être utilisés pour obtenir une posologie de 800 mg une fois par jour. La posologie de cobicistat à utiliser avec Darunavir Sandoz chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie.

- Chez tous les autres patients prétraités par des ARV, ou dans le cas où aucune analyse génotypique du VIH-1 n'est disponible, la posologie recommandée est décrite dans le Résumé des caractéristiques du produit des comprimés de darunavir de 75, 150, 300 ou 600 mg.

\* Mutations associées à une résistance au darunavir : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

#### *Conseil en cas de doses oubliées*

Si une dose oubliée de Darunavir Sandoz et/ou de cobicistat ou de ritonavir, à prendre une fois par jour, est remarquée dans les 12 heures suivant l'horaire habituel de la prise, il conviendra d'informer les patients de prendre la dose prescrite de Darunavir Sandoz et de cobicistat ou de ritonavir, avec de la nourriture, dès que possible. Si l'oubli a été noté plus de 12 heures après l'horaire de la prise habituelle, la dose oubliée ne devra pas être prise et le patient devra poursuivre le schéma posologique habituel.

Ces recommandations sont basées sur la demi-vie du darunavir en présence de cobicistat ou de ritonavir et une intervalle recommandé entre deux prises d'environ 24 heures.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise du médicament, une autre dose de Darunavir Sandoz associé à du cobicistat ou du ritonavir doit être prise avec de la nourriture dès que possible. Si un patient vomit plus de 4 heures après la prise du médicament, il n'a pas besoin de prendre une autre dose de Darunavir Sandoz associé à du cobicistat ou du ritonavir jusqu'à la prochaine prise prévue.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Nous disposons d'informations limitées au sein de cette population et, par conséquent, Darunavir Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients appartenant à cette tranche d'âge (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Le darunavir est métabolisé par le système hépatique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh) ou modérée (classe B du score de Child-Pugh). Cependant, Darunavir Sandoz doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On ne dispose d'aucune donnée de pharmacocinétique chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil d'innocuité. Par conséquent, Darunavir Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est requis pour l'association darunavir/ritonavir chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le cobicistat n'a pas été étudié chez les patients dialysés et, par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite

quant à l'utilisation de l'association darunavir/cobicistat chez ces patients.

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine et peut entraîner de faibles augmentations de la créatinine sérique et de faibles diminutions de la clairance de la créatinine. Ainsi, le recours à la clairance de la créatinine pour estimer la capacité d'élimination des reins peut induire en erreur. Le cobicistat comme potentialisateur pharmacocinétique du darunavir devra, par conséquent, ne pas être initié chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 70 ml/min, si l'un des agents administrés en concomitance nécessite un ajustement posologique en fonction de la clairance de la créatinine ex. : l'emtricitabine, la lamivudine, le ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, de phosphate ou de succinate) ou l'adéfovir dipivoxil. Pour plus d'informations sur le cobicistat, consulter le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat.

#### *Population pédiatrique*

Darunavir Sandoz ne doit pas être utilisé chez les enfants

- âgés de moins de 3 ans, en raison de problèmes de sécurité (voir rubriques 4.4 et 5.3), ou
- de poids inférieur à 15 kg, dans la mesure où la dose à utiliser chez cette population n'a pas été établie chez un nombre suffisant de patients (voir rubrique 5.1).

Darunavir Sandoz associé au cobicistat ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 3 à 11 ans pesant < 40 kg, étant donné que la dose de cobicistat à utiliser pour cette population n'a pas été établie (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Les comprimés 800 mg de Darunavir Sandoz ne sont pas adaptés à cette population de patients. D'autres formulations sont disponibles, voir le Résumé de Caractéristiques du Produit Darunavir Sandoz 600 mg comprimés.

#### *Grossesse et post-partum*

Aucun ajustement posologique n'est requis pour l'association darunavir/ritonavir pendant la grossesse et la période du post-partum. L'association Darunavir Sandoz/ritonavir doit être utilisée pendant la grossesse uniquement si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.2).

Le traitement par l'association darunavir/cobicistat 800/150 mg pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubriques 4.4 et 5.2). Par conséquent, le traitement par l'association Darunavir Sandoz/cobicistat ne doit pas être instauré au cours de la grossesse, et les femmes qui tombent enceintes au cours du traitement par l'association Darunavir Sandoz/cobicistat devront passer à un autre traitement (voir rubriques 4.4 et 4.6). L'association Darunavir Sandoz/ritonavir peut être envisagée comme alternative.

#### Mode d'administration

Il convient de dire aux patients de prendre Darunavir Sandoz avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas. Le type d'aliment n'a pas d'impact sur l'exposition au darunavir (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh).

Administration concomitante de l'un des médicaments suivants, en raison de la diminution attendue des concentrations plasmatiques du darunavir, du ritonavir et du cobicistat, ainsi que d'une perte éventuelle de l'effet thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Cela s'applique au darunavir potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat :

- L'association lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).
- Inducteurs puissants du CYP3A tels que la rifampicine et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*). On s'attend à ce que l'administration concomitante diminue les concentrations plasmatiques du darunavir, du ritonavir et du cobicistat, ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'éventuel développement d'une résistance (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Cela s'applique au darunavir potentialisé par le cobicistat et non par le ritonavir :

- Lorsque le darunavir est potentialisé par le cobicistat, il est plus sensible à l'induction du CYP3A que lorsqu'il est potentialisé par le ritonavir. Toute utilisation en concomitance avec des inducteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée, étant donné que ceux-ci peuvent diminuer l'exposition au cobicistat et au darunavir, entraînant ainsi une perte de l'effet thérapeutique. Les inducteurs puissants du CYP3A comprennent, entre autres, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Le darunavir potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat inhibe l'élimination des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A, ce qui entraîne une augmentation de l'exposition au médicament administré en concomitance. Par conséquent, tout traitement en concomitance avec ces médicaments pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques est associée à des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital est contre-indiquée (ceci s'applique au darunavir potentialisé soit par le ritonavir, soit par le cobicistat). Ces substances actives comprennent, par exemple :

- l'alfuzosine
- l'amiodarone, le bépridil, la dronédarone, l'ivabradine, la quinidine, la ranolazine
- l'astémizole, la terféndine
- la colchicine, lorsqu'elle est utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.5)
- les dérivés de l'ergot de seigle (ex. : la dihydroergotamine, l'ergométrine, l'ergotamine, la méthylergonovine)
- l'association elbasvir/grazoprévir
- le cisapride
- la dapoxétine
- la dompéridone
- le naloxéol
- la lurasidone, le pimozide, la quétiapine, le sertindole (voir rubrique 4.5)
- le triazolam, le midazolam administré par oral (pour les mises en garde concernant l'administration du midazolam par voie parentérale, voir rubrique 4.5)
- le sildénafil – lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'avanafil
- la simvastatine, la lovastatine et le lomitapide (voir rubrique 4.5)
- le ticagrélor (voir rubrique 4.5).

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

Il est conseillé d'évaluer régulièrement la réponse virologique. En cas d'absence ou de perte de la réponse virologique, un test de résistance doit être réalisé.

Darunavir Sandoz doit toujours être administré par voie orale avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir – utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique – et en association avec d'autres antirétroviraux (voir rubrique 5.2). Le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat ou du ritonavir, le cas échéant, devra par conséquent être consulté avant l'instauration du traitement par Darunavir Sandoz.

Augmenter la dose de ritonavir par rapport à celle recommandée dans la rubrique 4.2 n'a pas

modifié de façon significative les concentrations du darunavir. Il est déconseillé d'altérer la posologie du cobicistat ou du ritonavir.

Le darunavir se lie de façon prédominante à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. Cette liaison protéique dépend de la concentration indiquant la saturation de la liaison. Par conséquent, un déplacement protéique des médicaments fortement liés à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide ne peut être exclu (voir rubrique 4.5).

#### Patients prétraités par des ARV – une prise par jour

Darunavir Sandoz utilisé en association avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir, une fois par jour, chez les patients prétraités par des ARV, ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une ou plusieurs mutations associées à une résistance au darunavir ou un taux d'ARN du VIH-1  $\geq 100\,000$  copies/ml ou un taux de cellules CD4+  $< 100 \times 10^6$  cellules/l (voir rubrique 4.2). Les associations avec des traitements de fond optimisés (TO) autres que 2 INTI ou plus n'ont pas été étudiées dans cette population. Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées (voir rubrique 5.1).

#### Population pédiatrique

L'utilisation de Darunavir Sandoz est déconseillée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans ou pesant moins de 15 kg (voir rubriques 4.2 et 5.3).

#### *Grossesse*

L'association Darunavir Sandoz/ritonavir ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel. Il conviendra de faire preuve de prudence chez les femmes enceintes qui prennent des médicaments susceptibles de diminuer davantage l'exposition au darunavir (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Il a été montré qu'un traitement par l'association darunavir/cobicistat 800/150 mg, une fois par jour, au cours des deuxième et troisième trimestres, entraîne une faible exposition au darunavir, avec une réduction d'environ 90 % des concentrations  $C_{\min}$  (voir rubrique 5.2). Les taux de cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet potentialisateur suffisant. La réduction importante de l'exposition au darunavir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, le traitement par l'association Darunavir Sandoz/cobicistat ne doit pas être instauré au cours de la grossesse, et les femmes qui tombent enceintes au cours du traitement par l'association Darunavir Sandoz/cobicistat devront passer à un autre traitement (voir rubriques 4.2 et 4.6). L'association Darunavir Sandoz avec une faible dose de ritonavir peut être envisagée comme alternative.

#### Personnes âgées

Les informations disponibles sur l'utilisation du darunavir chez les patients âgés de 65 ans et plus étant limitées, il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'administration de Darunavir Sandoz chez les patients âgés, étant donné que des problèmes comme une diminution de la fonction hépatique, des maladies concomitantes ou des traitements associés sont plus fréquents (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Réactions cutanées sévères

Au cours du programme de développement clinique de l'association darunavir/ritonavir (n = 3 063), des réactions cutanées sévères, pouvant être accompagnées de fièvre et/ou d'une élévation des transaminases, ont été rapportées chez 0,4 % des patients. La survenue d'un syndrome DRESS (rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques) et d'un syndrome de Stevens-Johnson a été rapportée dans de rares cas (< 0,1 %), et depuis la mise sur le marché, des cas de nécrolyse épidermique toxique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été rapportés. Darunavir Sandoz doit être immédiatement interrompu si des signes ou des symptômes de réactions cutanées sévères se développent. Ceux-ci peuvent

comprendre les signes et symptômes suivants, sans toutefois s'y limiter : un rash sévère ou un rash accompagné de fièvre, un malaise général, de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des bulles, des lésions buccales, une conjonctivite, une hépatite et/ou une éosinophilie.

Les rashes sont survenus plus fréquemment chez les patients prétraités recevant des traitements à base de darunavir/ritonavir + raltégravir, que chez les patients recevant l'association darunavir/ritonavir sans raltégravir ou du raltégravir sans darunavir (voir rubrique 4.8).

Le darunavir contient une fraction sulfamide. Darunavir Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie connue à la classe des sulfamides.

#### Hépatotoxicité

La survenue d'une hépatite médicamenteuse (ex. : hépatite aigüe, hépatite cytolytique) a été rapportée avec le darunavir. Au cours du programme de développement clinique de l'association darunavir/ritonavir (n = 3 063), une hépatite a été rapportée chez 0,5 % des patients recevant une association d'antirétroviraux avec du darunavir et du ritonavir. Les patients présentant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite B ou C chronique évolutive) courent un risque accru de développer des anomalies de la fonction hépatique, dont des effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels. En cas d'administration d'un traitement antiviral concomitant contre l'hépatite B ou C, se référer aux informations pertinentes de ces médicaments.

Des analyses biologiques adéquates doivent être réalisées avant l'instauration du traitement par Darunavir Sandoz, utilisé en concomitance avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir, et les patients devront être suivis pendant le traitement. Une surveillance accrue des ASAT/ALAT doit être envisagée, notamment au cours des premiers mois de traitement par Darunavir Sandoz en association avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir, chez les patients présentant une hépatite chronique sous-jacente, une cirrhose, ou chez les patients ayant une élévation des transaminases avant le traitement.

En cas d'apparition ou d'aggravation des troubles de la fonction hépatique (y compris une élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que de la fatigue, de l'anorexie, des nausées, un ictère, des urines foncées, une sensibilité hépatique, une hépatomégalie) chez les patients recevant Darunavir Sandoz en concomitance avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir, il conviendra d'envisager rapidement d'interrompre ou d'arrêter le traitement.

#### Patients présentant des pathologies associées

##### *Insuffisance hépatique*

L'innocuité et l'efficacité du traitement par darunavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents importants. Darunavir Sandoz est donc contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

En raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir libre, Darunavir Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune précaution particulière ni aucun ajustement posologique de l'association darunavir/ritonavir ne sont nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le darunavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est improbable que ces substances soient éliminées de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune précaution particulière ni aucun ajustement posologique ne sont requis chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Le cobicistat n'a pas été étudié

chez les patients dialysés et, par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite quant à l'utilisation de l'association darunavir/cobicistat chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Le cobicistat diminue la clairance estimée de la créatinine en raison d'une inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Cela doit être pris en considération si le darunavir est administré avec du cobicistat chez des patients dont la clairance estimée de la créatinine est utilisée pour ajuster les posologies des médicaments associés (voir rubrique 4.2 et le RCP du cobicistat).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si l'administration concomitante 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.

#### *Patients hémophiles*

Chez des patients hémophiles de type A et de type B, traités par des IP, des cas d'augmentation des saignements – y compris des hématomes spontanés et des hémarthroses – ont été rapportés. Chez certains patients, une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des IP a été poursuivi ou repris lorsqu'il avait été interrompu. Une relation de causalité a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être conscients de la possibilité d'une augmentation des saignements.

#### *Poids et paramètres métaboliques*

Au cours d'un traitement antirétroviral, il est possible d'observer une prise de poids et une augmentation des taux de lipides et de glucose dans le sang. Ces variations peuvent être en partie dues au contrôle de la maladie et au style de vie du patient. Pour les lipides, l'effet du traitement est dans certains cas mis en évidence, tandis que pour la prise de poids, aucun lien n'est clairement établi avec un quelconque traitement. Le contrôle des taux de lipides et de glucose dans le sang devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques doivent être cliniquement pris en charge de manière adéquate.

#### Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère et un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, notamment chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé et/ou ayant été exposés sur le long terme à une association d'antirétroviraux. Il est important de conseiller aux patients de consulter un médecin s'ils développent des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou une difficulté à se déplacer.

#### Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH, présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration de l'association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et entraîner des affections cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont généralement été observées au cours des premières semaines ou des premiers mois suivant l'instauration de l'association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents comprennent des rétinites à cytomégalovirus, des infections mycobactériennes généralisées et/ou focales, et des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement connu sous le nom de *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. De plus, une réactivation des virus herpès simplex et herpès zoster a été observée dans les études cliniques avec du darunavir administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le contexte de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai d'apparition signalé est plus variable et ces maladies peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

#### Interactions médicamenteuses

Parmi les études d'interactions, plusieurs ont été menées avec des doses de darunavir plus faibles que celles recommandées. Les effets sur les médicaments co-administrés peuvent donc être sous-estimés et un suivi clinique de la sécurité peut être indiqué. Pour des informations exhaustives sur les interactions avec les autres médicaments, voir rubrique 4.5.

#### *Potentialisateur pharmacocinétique et médicaments concomitants*

Le darunavir présente différents profils d'interaction selon qu'il est potentialisé avec du ritonavir ou du cobicistat :

- Le darunavir potentialisé par le cobicistat est plus sensible à l'induction du CYP3A ; par conséquent, l'utilisation de l'association darunavir/cobicistat en concomitance avec de puissants inducteurs du CYP3A est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et une utilisation concomitante avec des inducteurs faibles à modérés du CYP3A est déconseillée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de darunavir/ritonavir et de darunavir/cobicistat avec des inducteurs puissants du CYP3A tels que le lopinavir/ritonavir, de la rifampicine et des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
- Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'a pas d'effets inducteurs sur les enzymes ou les protéines de transport (voir rubrique 4.5). En cas de changement de potentialisateur pharmacocinétique du ritonavir au cobicistat, des précautions sont nécessaires pendant les deux premières semaines du traitement par darunavir/cobicistat, notamment si les doses du médicament administré en concomitance ont fait l'objet d'une titration ou d'un ajustement posologique lors d'une utilisation avec du ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique. Une diminution de la dose du médicament associé pourra s'avérer nécessaire dans de tels cas.

L'association d'éfavirenz avec darunavir boosté, une fois par jour, peut entraîner une  $C_{\min}$  sous-optimale du darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en concomitance avec le darunavir, il conviendra d'utiliser la posologie de 600/100 mg de darunavir/ritonavir, deux fois par jour. Voir le Résumé des caractéristiques du produit des comprimés de 600 mg de Darunavir Sandoz (voir rubrique 4.5).

Des interactions médicamenteuses menaçant le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités par de la colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A et de la glycoprotéine P (P-gp ; voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

Le profil d'interaction du darunavir peut varier selon que le ritonavir ou le cobicistat est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. Les recommandations fournies pour l'utilisation du darunavir en concomitance avec d'autres médicaments peuvent par conséquent différer selon que le darunavir est potentialisé par du ritonavir ou du cobicistat (voir rubriques 4.3 et 4.4), et il conviendra également de faire preuve de prudence en début de traitement, en cas de changement de potentialisateur pharmacocinétique du ritonavir au cobicistat (voir rubrique 4.4).

#### **Médicaments qui modifient l'exposition au darunavir (ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique)**

Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments qui ont un effet

inducteur sur l'activité du CYP3A sont susceptibles d'augmenter la clairance du darunavir et du ritonavir, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de ces composés et conduisant, pour le darunavir, à une perte de l'effet thérapeutique et l'éventuel développement d'une résistance (voir rubriques 4.3 et 4.4). Les inducteurs du CYP3A contre-indiqués comprennent la rifampicine, le millepertuis et le lopinavir.

L'administration du darunavir et du ritonavir en concomitance avec d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A peut diminuer la clairance du darunavir et du ritonavir, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et du ritonavir. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (ex. : l'indinavir, les antifongiques azolés comme le clotrimazole) est déconseillée et il conviendra de faire preuve de prudence. Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-après.

#### **Médicaments qui modifient l'exposition au darunavir (cobicistat en tant que potentialisateur pharmacocinétique)**

Le darunavir et le cobicistat étant métabolisés par le CYP3A, leur administration en concomitance avec des inducteurs du CYP3A peut par conséquent entraîner une exposition plasmatique sous-optimale au darunavir. Le darunavir potentialisé, administré en concomitance avec du cobicistat, est plus sensible à l'induction par le CYP3A que l'association darunavir potentialisé/ritonavir ; l'administration de l'association darunavir/cobicistat en concomitance avec des médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A (ex. : le millepertuis, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration de l'association darunavir/cobicistat en concomitance avec des inducteurs faibles à modérés du CYP3A (ex. : l'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine, la fluticasone et le bosentan) est déconseillée (voir le tableau d'interactions ci-après).

Concernant l'administration en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, les mêmes recommandations s'appliquent, indépendamment du fait que le darunavir soit potentialisé avec le ritonavir ou avec le cobicistat (voir rubrique plus haut).

#### **Médicaments susceptibles d'être affectés par le darunavir potentialisé par le ritonavir**

Le darunavir et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A, du CYP2D6 et de la P-gp. L'administration de l'association darunavir/ritonavir en concomitance avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A et/ou le CYP2D6, ou transportés par la P-gp, peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à de tels médicaments, ce qui pourrait donner lieu à une augmentation ou à une prolongation de leur effet thérapeutique et de leurs effets indésirables.

Le darunavir administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir ne doit pas être associé à des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels une augmentation de l'exposition systémique est associée à des événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (index thérapeutique étroit) (voir rubrique 4.3).

La co-administration de darunavir boosté avec des médicaments ayant des métabolites actifs formés par le CYP3A peut résulter en une concentration plasmatique réduite de ces métabolites actifs, entraînant potentiellement une perte de leur effet thérapeutique (voir le Tableau d'interactions ci-dessous).

L'effet global de potentialisation pharmacocinétique du ritonavir se traduit par une multiplication de l'exposition systémique du darunavir par environ 14 lorsqu'une dose unique de 600 mg de darunavir a été administrée par voie orale en association avec 100 mg de ritonavir, deux fois par jour. Par conséquent, le darunavir doit uniquement être utilisé en association avec un potentialisateur pharmacocinétique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une étude clinique réalisée avec un mélange de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 a démontré une augmentation de l'activité du CYP2C9 et du CYP2C19 et une inhibition de l'activité du CYP2D6 en présence de l'association darunavir/ritonavir, qui peuvent être dues à la présence de ritonavir à faible dose.

L'administration de darunavir et de ritonavir en concomitance avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (comme la flécaïnide, la propafénone, le métoprolol) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut donner lieu à une augmentation ou à une prolongation de leur effet thérapeutique et de leurs effets indésirables. L'administration de l'association darunavir/ritonavir en concomitance avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 (comme la warfarine) et/ou le CYP2C19 (comme la méthadone) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique à de tels médicaments, ce qui pourrait donner lieu à une diminution ou à un raccourcissement de leur effet thérapeutique et de leurs effets indésirables.

Bien que l'effet du CYP2C8 ait été uniquement étudié in vitro, l'administration de l'association darunavir/ritonavir en concomitance avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8 (comme le paclitaxel, la rosiglitazone, le répaglinide) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique à de tels médicaments, ce qui pourrait donner lieu à une diminution ou à un raccourcissement de leur effet thérapeutique et de leurs effets indésirables.

Le ritonavir inhibe les transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et la glycoprotéine P, et l'administration concomitante de substrats de ces transporteurs peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces composés (ex. : le dabigatran éxétilate, la digoxine, les statines et le bosentan, voir le tableau d'interactions ci-après).

#### **Médicaments susceptibles d'être affectés par le darunavir potentialisé par le cobicistat**

Les recommandations pour le darunavir boosté par le ritonavir sont similaires aux recommandations pour le darunavir boosté par le cobicistat en ce qui concerne les substrats du CYP3A4, du CYP2D6, de la glycoprotéine P, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (voir les contre-indications et les recommandations présentées dans la rubrique plus haut).

L'administration de 150 mg de cobicistat et de 800 mg de darunavir, une fois par jour, potentialise les paramètres pharmacocinétiques de manière comparable avec le ritonavir (voir rubrique 5.2).

Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'induit pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou l'UGT1A1. Pour plus d'informations sur le cobicistat, consulter le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat.

#### **Tableau des interactions**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Plusieurs études d'interaction (portant le signe # dans le tableau ci-après) ont été réalisées à des posologies plus faibles de darunavir que celles recommandées ou à un schéma posologique différent (voir rubrique 4.2 Posologie). Les effets sur les médicaments administrés en concomitance peuvent par conséquent être sous-estimés et une surveillance clinique de l'innocuité pourra être indiquée.

Le profil d'interaction du darunavir varie selon que le ritonavir ou le cobicistat est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. Le darunavir peut par conséquent faire l'objet de diverses recommandations lors de l'administration d'autres médicaments en concomitance, selon qu'il est potentialisé avec du ritonavir ou du cobicistat. Aucune étude d'interaction présentée dans le tableau n'a été réalisée avec le darunavir potentialisé par le cobicistat. Les mêmes recommandations s'appliquent, sauf indication contraire. Pour plus d'informations sur

le cobicistat, consulter le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat.

Les interactions entre l'association darunavir/ritonavir et les médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux sont listées dans le tableau ci-dessous. Le sens de la flèche reflète l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques pour chaque paramètre pharmacocinétique, qui se situe dans ( $\leftrightarrow$ ), en dessous ( $\downarrow$ ) ou au-dessus ( $\uparrow$ ) des limites 80-125 % (« ND » est utilisé pour « Non déterminé »).

Dans le tableau ci-après, le potentialisateur pharmacocinétique est spécifié lorsque les recommandations diffèrent. Lorsque les recommandations sont les mêmes pour Darunavir Sandoz administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir ou du cobicistat, l'expression « Darunavir Sandoz potentialisé » est utilisée.

La liste ci-dessous d'exemples d'interactions médicamenteuses n'est pas exhaustive et par conséquent il est nécessaire de consulter l'information produit de chaque médicament co-administré avec Darunavir Sandoz pour obtenir des informations sur la voie métabolique, les modalités d'interaction, les risques potentiels, et les mesures spécifiques à prendre en cas de co-administration.

<b>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS</b>		
<b>Exemples de médicament par classe pharmacothérapeutique</b>	<b>Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant l'administration concomitante</b>
<b>ANTIRETROVIRAUX DU VIH</b>		
<b><i>Inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase</i></b>		
Dolutégravir	ASC du dolutégravir $\downarrow$ 22 % C <sub>24h</sub> du dolutégravir 38 % C <sub>max</sub> du dolutégravir $\downarrow$ 11 % darunavir $\leftrightarrow$ * *D'après les comparaisons effectuées entre des données d'études cliniques et des données pharmacocinétiques historiques	Darunavir Sandoz potentialisé et le dolutégravir peuvent être utilisés sans ajustement posologique.
Raltégravir	Certaines études cliniques suggèrent que le raltégravir peut entraîner une faible diminution des concentrations plasmatiques du darunavir.	Actuellement, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement pertinent. Darunavir Sandoz potentialisé et le raltégravir peuvent être utilisés sans ajustement posologique.
<b><i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i></b>		
Didanosine 400 mg, une fois par jour	ASC de la didanosine $\downarrow$ 9 % C <sub>min</sub> de la didanosine ND C <sub>max</sub> de la didanosine $\downarrow$ 16 % ASC du darunavir $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> du darunavir $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> du darunavir $\leftrightarrow$	Darunavir Sandoz potentialisé et le didanosine peuvent être utilisés sans ajustement posologique. La didanosine doit être administrée à jeun ; par conséquent, elle doit être administrée 1 heure avant ou 2 heures après la prise de Darunavir Sandoz potentialisé au cours d'un repas.
Ténofovir disoproxil 245 mg, une fois par jour	ASC du ténofovir $\uparrow$ 22 % C <sub>min</sub> du ténofovir $\uparrow$ 37 % C <sub>max</sub> du ténofovir $\uparrow$ 24 % # ASC du darunavir $\uparrow$ 21 % # C <sub>min</sub> du darunavir $\uparrow$ 24 %	Une surveillance de la fonction rénale peut être indiquée lorsque Darunavir Sandoz potentialisé est administré en concomitance avec du ténofovir disoproxil, notamment chez les

	# C <sub>max</sub> du darunavir ↑ 16 % (↑ du ténofovir par effet sur les transporteurs MDR-1 dans les tubules rénaux)	patients présentant une maladie systémique ou rénale sous-jacente, ou chez les patients prenant des agents néphrotoxiques.  Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du cobicistat, diminue la clairance de la créatinine. Voir rubrique 4.4 si la clairance de la créatinine est utilisée pour un ajustement posologique du ténofovir disoproxil.
Emtricitabine/Ténofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide ↔ Ténofovir ↑	La dose recommandée de l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide est de 200/10 mg, une fois par jour, en cas d'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	L'interaction n'a pas été étudiée. Selon les différentes voies d'élimination des autres INTI, la zidovudine, l'emtricitabine, la stavudine, la lamivudine (principalement excrétés par les reins) et l'abacavir, pour lesquels le métabolisme n'est pas dépendant du CYP450, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et Darunavir Sandoz potentialisé.	Darunavir Sandoz potentialisé peut être utilisés avec ces inhibiteurs de la transcriptase inverse sans ajustement posologique.  Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du cobicistat, diminue la clairance de la créatinine. Voir rubrique 4.4 si la clairance de la créatinine est utilisée pour un ajustement posologique de l'emtricitabine ou de la lamivudine.
<b><i>Inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg, une fois par jour	ASC de l'éfavirenz ↑ 21 % C <sub>min</sub> de l'éfavirenz ↑ 17 % C <sub>max</sub> de l'éfavirenz ↑ 15 % # ASC du darunavir ↓ 13 % # C <sub>min</sub> du darunavir ↓ 31 % # C <sub>max</sub> du darunavir ↓ 15 % (↑ de l'éfavirenz par inhibition du CYP3A) (↓ du darunavir par induction du CYP3A)	Une surveillance clinique de la toxicité sur le système nerveux central associée à une augmentation de l'exposition à l'éfavirenz peut être indiquée lorsque Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, est associé à de l'éfavirenz.  L'éfavirenz combiné à l'association Darunavir Sandoz/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, peut entraîner une C <sub>min</sub> sous-optimale du darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en concomitance avec l'association Darunavir Sandoz/ritonavir, il conviendra d'utiliser la posologie de 600/100 mg de Darunavir Sandoz/ritonavir, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).  L'association avec Darunavir Sandoz en concomitance avec du cobicistat est

		déconseillée (voir rubrique 4.4).
Etravirine 100 mg, deux fois par jour	ASC de l'étravirine ↓ 37 % C <sub>min</sub> de l'étravirine ↓ 49 % C <sub>max</sub> de l'étravirine ↓ 32 % ASC du darunavir ↑ 15 % C <sub>min</sub> du darunavir ↔ C <sub>max</sub> du darunavir ↔	Darunavir Sandoz administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir et avec de l'étravirine à une posologie de <b>200 mg, deux fois par jour</b> , peut être utilisé sans ajustement posologique.  L'association avec Darunavir Sandoz en concomitance avec du cobicistat est déconseillée (voir rubrique 4.4).
Névirapine 200 mg, deux fois par jour	ASC de la névirapine ↑ 27 % C <sub>min</sub> de la névirapine ↑ 47 % C <sub>max</sub> de la névirapine ↑ 18 % # Les concentrations de darunavir étaient conformes aux données historiques (↑ de la névirapine par inhibition du CYP3A)	Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir et avec de la névirapine, peut être utilisé sans ajustement posologique.  L'association avec Darunavir Sandoz en concomitance avec du cobicistat est déconseillée (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine 150 mg, une fois par jour	ASC de la rilpivirine ↑ 130 % C <sub>min</sub> de la rilpivirine ↑ 178 % C <sub>max</sub> de la rilpivirine ↑ 79 % ASC du darunavir ↔ C <sub>min</sub> du darunavir ↓ 11 % C <sub>max</sub> du darunavir ↔	Darunavir Sandoz potentialisé et la rilpivirine peuvent être utilisés sans ajustement posologique.
<b><i>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) – sans administration concomitante complémentaire d'une faible dose de ritonavir†</i></b>		
Atazanavir 300 mg, une fois par jour	ASC de l'atazanavir ↔ C <sub>min</sub> de l'atazanavir ↑ 52 % C <sub>max</sub> de l'atazanavir ↓ 11 % # ASC du darunavir ↔ # C <sub>min</sub> du darunavir ↔ # C <sub>max</sub> du darunavir ↔  Atazanavir : comparaison de l'association atazanavir/ritonavir 300/100 mg, une fois par jour, avec l'atazanavir 300 mg, une fois par jour, en concomitance avec l'association darunavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour. Darunavir : comparaison de l'association darunavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, avec l'association darunavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, en concomitance avec l'atazanavir 300 mg, une fois par jour.	Darunavir Sandoz administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir et avec de l'atazanavir peut être utilisé sans ajustement posologique.  Darunavir Sandoz administré en concomitance avec le cobicistat ne doit pas être utilisé en association avec un autre antirétroviral qui nécessite une potentialisation pharmacocinétique, en administrant en concomitance un inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).
Indinavir 800 mg, deux fois par jour	ASC de l'indinavir ↑ 23 % C <sub>min</sub> de l'indinavir ↑ 125 % C <sub>max</sub> de l'indinavir ↔ # ASC du darunavir ↑ 24 % # C <sub>min</sub> du darunavir ↑ 44 % # C <sub>max</sub> du darunavir ↑ 11 %	Lorsqu'il est associé à Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, un ajustement posologique de l'indinavir de 800 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour peut être justifié en

	<p>Indinavir : comparaison de l'association indinavir/ritonavir 800/100 mg, deux fois par jour, avec l'association indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, deux fois par jour.</p> <p>Darunavir : comparaison de l'association darunavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, avec l'association darunavir/ritonavir 400/100 mg en concomitance avec l'indinavir 800 mg, deux fois par jour.</p>	<p>cas d'intolérance.</p> <p>Darunavir Sandoz administré en concomitance avec le cobicistat ne doit pas être utilisé en association avec un autre antirétroviral qui nécessite une potentialisation pharmacocinétique, en administrant en concomitance un inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).</p>
<p>Saquinavir 1 000 mg, deux fois par jour</p>	<p># ASC du darunavir ↓ 26 % # C<sub>min</sub> du darunavir ↓ 42 % # C<sub>max</sub> du darunavir ↓ 17 % ASC du saquinavir ↓ 6 % C<sub>min</sub> du saquinavir ↓ 18 % C<sub>max</sub> du saquinavir ↓ 6 %</p> <p>Saquinavir : comparaison de l'association saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg, deux fois par jour, avec l'association saquinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg, deux fois par jour. Darunavir : comparaison de l'association darunavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, avec l'association darunavir/ritonavir 400/100 mg en concomitance avec le saquinavir 1 000 mg, deux fois par jour.</p>	<p>Il est déconseillé d'associer Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, avec du saquinavir.</p> <p>Darunavir Sandoz administré en concomitance avec le cobicistat ne doit pas être utilisé en association avec un autre antirétroviral qui nécessite une potentialisation pharmacocinétique, en administrant en concomitance un inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).</p>
<p><b><i>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) – avec administration concomitante complémentaire d'une faible dose de ritonavir†</i></b></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg, deux fois par jour</p>	<p>ASC du lopinavir ↑ 9 % C<sub>min</sub> du lopinavir ↑ 23 % C<sub>max</sub> du lopinavir ↓ 2 % ASC du darunavir ↓ 38 %‡ C<sub>min</sub> du darunavir ↓ 51 %‡ C<sub>max</sub> du darunavir ↓ 21 %‡ ASC du lopinavir ↔ C<sub>min</sub> du lopinavir ↑ 13 % C<sub>max</sub> du lopinavir ↑ 11 % ASC du darunavir ↓ 41 % C<sub>min</sub> du darunavir ↓ 55 % C<sub>max</sub> du darunavir ↓ 21 % ‡ sur la base des valeurs de doses non normalisées</p>	<p>En raison d'une diminution de l'exposition (ASC) au darunavir de 40 %, des doses appropriées de l'association n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
<p><b>ANTAGONISTES DU CCR5</b></p>		
<p>Maraviroc 150 mg, deux fois par jour</p>	<p>ASC du maraviroc ↑ 305 % C<sub>min</sub> du maraviroc ND C<sub>max</sub> du maraviroc ↑ 129 % Les concentrations de darunavir et de ritonavir étaient conformes aux données</p>	<p>La posologie du maraviroc doit être de 150 mg, deux fois par jour, lorsqu'il est administré en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé.</p>

	historiques.	
<b>ANTAGONISTE DES RECEPTEURS <math>\alpha</math>1-ADRENERGIQUES</b>		
Alfuzosine	D'après des considérations théoriques, on s'attend à ce que Darunavir Sandoz augmente les concentrations plasmatiques de l'alfuzosine. (inhibition du CYP3A)	L'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec de l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANESTHESIQUES</b>		
Alfentanil	L'interaction n'a pas été étudiée. Le métabolisme de l'alfentanil se fait par le CYP3A et peut par conséquent être inhibé par Darunavir Sandoz potentialisé.	L'utilisation en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé peut nécessiter de diminuer la posologie de l'alfentanil et nécessite une surveillance des risques de dépression respiratoire prolongée ou retardée.
<b>ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES</b>		
Disopyramide Flécaïmide Lidocaïne (voie systémique) Mexilétine Propafénone  Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradin Quinidine Ranolazine	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente les concentrations plasmatiques de ces antiarythmiques. (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6)	Il convient de faire preuve de prudence et une surveillance des concentrations thérapeutiques, le cas échéant, est recommandée pour ces antiarythmiques en cas d'association avec Darunavir Sandoz potentialisé.  La co-administration de Darunavir Sandoz boosté avec l'amiodarone, le bépridil, le dronédarone, l'ivabradine, la quinidine ou la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine dose unique de 0,4 mg	ASC de la digoxine $\uparrow$ 61 % $C_{\min}$ de la digoxine ND $C_{\max}$ de la digoxine $\uparrow$ 29 % ( $\uparrow$ de la digoxine probablement par inhibition de la P-gp)	Etant donné que la digoxine a un faible index thérapeutique, il est recommandé d'initier le traitement avec la dose de digoxine la plus faible possible chez les patients traités par Darunavir Sandoz potentialisé. La posologie de digoxine doit être augmentée avec précaution jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en évaluant l'état clinique général du sujet.
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		
Clarithromycine 500 mg, deux fois par jour	ASC de la clarithromycine $\uparrow$ 57 % $C_{\min}$ de la clarithromycine $\uparrow$ 174 % $C_{\max}$ de la clarithromycine $\uparrow$ 26 % # ASC du darunavir $\downarrow$ 13 % # $C_{\min}$ du darunavir $\uparrow$ 1 % # $C_{\max}$ du darunavir $\downarrow$ 17 %  Les concentrations de la 14-OH-clarithromycine n'étaient pas détectables en cas d'administration en concomitance avec l'association Darunavir Sandoz/ritonavir. ( $\uparrow$ de la clarithromycine par inhibition du CYP3A et par inhibition éventuelle	Il convient de faire preuve de prudence lors de l'association de clarithromycine avec Darunavir Sandoz potentialisé.  Pour les patients présentant une insuffisance rénale, le Résumé des caractéristiques du produit de la clarithromycine doit être consulté pour la dose recommandée.

	de la P-gp)	
<b>ANTICOAGULANTS / ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b>		
Apixaban Rivaroxaban	L'interaction n'a pas été étudiée. L'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec ces anticoagulants peut augmenter les concentrations de l'anticoagulant utilisé. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp)	L'utilisation de Darunavir Sandoz boosté avec un anticoagulant oral direct (AOD) qui est métabolisé par le CYP3A4 et transporté par P-gp n'est pas recommandée car elle peut entraîner une augmentation du risque de saignements.
Dabigatran étexilate Edoxaban	dabigatran étexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose unique :</u> dabigatran ASC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour :</u> dabigatran ASC ↑ 18% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose unique :</u> dabigatran ASC ↑ 164% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour :</u> dabigatran ASC ↑ 88% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99%	Darunavir/ritonavir : Une surveillance clinique et une réduction de la dose sont nécessaires lorsqu'un AOD transporté par P-gp mais non métabolisé par le CYP3A4, y compris le dabigatran étexilate et l'edoxaban, est administré conjointement avec Darunavir Sandoz/ritonavir.  Darunavir/cobicistat : Une surveillance clinique et une réduction de la dose sont nécessaires lorsqu'un AOD transporté par P-gp mais non métabolisé par le CYP3A4, y compris le dabigatran étexilate et l'edoxaban, est administré conjointement avec Darunavir Sandoz/cobicistat
Ticagrélor	En théorie, la co-administration de Darunavir Sandoz boosté avec le ticagrélor peut augmenter les concentrations du ticagrélor. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P)	L'administration concomitante de Darunavir Sandoz boosté du ticagrélor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clopidogrel	Non étudié. Il est attendu que la co-administration de clopidogrel avec Darunavir Sandoz boosté entraîne une diminution de la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	La co-administration de clopidogrel avec Darunavir Sandoz boosté n'est pas recommandée. Il est recommandé d'utiliser d'autres antiplaquettaires qui ne sont pas affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (ex. : prasugrel).
Warfarine	L'interaction n'a pas été étudiée. Les concentrations de la warfarine peuvent être modifiées en cas d'administration concomitante avec Darunavir Sandoz potentialisé.	Il est recommandé de contrôler l'INR ( <i>international normalised ratio</i> ) lorsque la warfarine est associée à Darunavir Sandoz potentialisé.
<b>ANTIEPILEPTIQUES</b>		
Phénobarbital Phénytoïne	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que le phénobarbital et la phénytoïne diminuent les concentrations plasmatiques du darunavir et de son	Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, ne doit pas être utilisé en association avec ces médicaments.

	potentialisateur pharmacocinétique. (induction des enzymes CYP450)	L'utilisation de ces médicaments avec l'association Darunavir Sandoz/cobicistat est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine 200 mg, deux fois par jour	ASC de la carbamazépine ↑ 45 % C <sub>min</sub> de la carbamazépine ↑ 54 % C <sub>max</sub> de la carbamazépine ↑ 43 % ASC du darunavir ↔ C <sub>min</sub> du darunavir ↓ 15 % C <sub>max</sub> du darunavir ↔	Aucun ajustement posologique de l'association Darunavir Sandoz/ritonavir n'est recommandé. Si l'association Darunavir Sandoz/ritonavir doit être administrée en concomitance avec de la carbamazépine, les patients devront être suivis pour pouvoir déceler tout effet indésirable associé à la carbamazépine. Les concentrations de la carbamazépine doivent être surveillées et sa posologie devra être titrée pour obtenir une réponse adéquate. D'après les résultats obtenus, il se peut que la posologie de la carbamazépine doive être diminuée de 25 à 50 % en présence de l'association Darunavir Sandoz/ritonavir.  L'utilisation de carbamazépine avec Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du cobicistat, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clonazéпам	L'interaction n'a pas été étudiée. L'administration de Darunavir Sandoz potentialisé avec du clonazéпам peut entraîner une augmentation des concentrations du clonazéпам. (inhibition du CYP3A)	Un suivi clinique est recommandé en cas d'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec du clonazéпам.
<b>ANTIDEPRESSEURS</b>		
Paroxétine 20 mg, une fois par jour  Sertraline 50 mg, une fois par jour	ASC de la paroxétine ↓ 39 % C <sub>min</sub> de la paroxétine ↓ 37 % C <sub>max</sub> de la paroxétine ↓ 36 % # ASC du darunavir ↔ # C <sub>min</sub> du darunavir ↔  # C <sub>min</sub> du darunavir ↔  ASC de la sertraline ↓ 49 % C <sub>min</sub> de la sertraline ↓ 49 % C <sub>max</sub> de la sertraline ↓ 44 % # ASC du darunavir ↔ # C <sub>min</sub> du darunavir ↓ 6 % # C <sub>max</sub> du darunavir ↔  Contrairement aux données obtenues avec l'association Darunavir Sandoz/ritonavir, l'association	Si les antidépresseurs sont administrés en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé, il est recommandé de titrer la posologie de l'antidépresseur en se basant sur une évaluation clinique de la réponse à l'antidépresseur. De plus, il conviendra de surveiller la réponse à l'antidépresseur des patients stabilisés sous antidépresseurs, qui débutent un traitement à base de Darunavir Sandoz potentialisé.

<p>Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone</p>	<p>Darunavir Sandoz/cobicistat peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).</p> <p>L'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur utilisé. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)</p>	<p>Il convient de faire preuve de prudence et un suivi clinique est recommandé en cas d'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec ces antidépresseurs, et un ajustement posologique de l'antidépresseur utilisé pourra s'avérer nécessaire.</p>
<p><b>ANTI-DIABÉTIQUES</b></p>		
<p>Metformine</p>	<p>L'interaction n'a pas été étudiée. D'après des considérations théoriques, on s'attend à ce que Darunavir Sandoz administré en concomitance avec du cobicistat augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. (inhibition du MATE1)</p>	<p>Un suivi étroit des patients et un ajustement posologique de la metformine sont recommandés chez les patients prenant Darunavir Sandoz en concomitance avec du cobicistat. (non applicable pour Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du ritonavir)</p>
<p><b>ANTI-ÉMÉTIQUES</b></p>		
<p>Dompéridone</p>	<p>Non étudié.</p>	<p>La co-administration de la dompéridone avec Darunavir Sandoz potentialisé est contre-indiquée.</p>
<p><b>ANTI-FONGIQUES</b></p>		
<p>Voriconazole</p>	<p>L'interaction n'a pas été étudiée. Le ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques du voriconazole. (induction des enzymes CYP450)</p> <p>Les concentrations du voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas d'association avec Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du cobicistat. (inhibition des enzymes CYP450)</p>	<p>Le voriconazole ne doit pas être associé à Darunavir Sandoz lorsqu'il est potentialisé, sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.</p>
<p>Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole</p>	<p>L'interaction n'a pas été étudiée. Darunavir Sandoz potentialisé peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antifongique utilisé, et le posaconazole, l'isavuconazole, l'itraconazole ou le fluconazole peuvent augmenter les concentrations de darunavir. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp)</p>	<p>Il convient de faire preuve de prudence et un suivi clinique est recommandé. Lorsqu'une administration concomitante est requise, la dose journalière d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.</p>
<p>Clotrimazole</p>	<p>L'interaction n'a pas été étudiée. L'utilisation systémique du clotrimazole en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé peut augmenter les</p>	

	concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du clotrimazole. ASC <sub>24h</sub> du darunavir ↑ 33 % (basé sur un modèle de pharmacocinétique de population)	
<b>ANTIGOUTTEUX</b>		
Colchicine	L'interaction n'a pas été étudiée. L'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé avec de la colchicine peut augmenter l'exposition à la colchicine. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp)	Une diminution de la dose de la colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale est normale, si un traitement par Darunavir Sandoz potentialisé est requis. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, l'association de la colchicine et de Darunavir Sandoz potentialisé est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).
<b>ANTIPALUDIQUES</b>		
Artéméther/Luméfantine 80/480 mg, 6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 heures	ASC de l'artéméther ↓ 16 % C <sub>min</sub> de l'artéméther ↔ C <sub>max</sub> de l'artéméther ↓ 18 % ASC de la dihydroartémisinine ↓ 18 % C <sub>min</sub> de la dihydroartémisinine ↔ C <sub>max</sub> de la dihydroartémisinine ↓ 18 % ASC de la luméfantine ↑ 175 % C <sub>min</sub> de la luméfantine ↑ 126 % C <sub>max</sub> de la luméfantine ↑ 65 % ASC du darunavir ↔ C <sub>min</sub> du darunavir ↓ 13 % C <sub>max</sub> du darunavir ↔	L'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec l'association artéméther/luméfantine peut se faire sans ajustement posologique ; toutefois, en raison d'une augmentation de l'exposition à la luméfantine, l'association devra être utilisée avec prudence.
<b>ANTIMYCOBACTERIENS</b>		
Rifampicine Rifapentine	L'interaction n'a pas été étudiée. La rifapentine et la rifampicine sont des puissants inducteurs du CYP3A et il a été montré qu'elles provoquent d'importantes diminutions des concentrations d'autres inhibiteurs de la protéase, ce qui peut entraîner un échec virologique et le développement d'une résistance (induction de l'enzyme CYP450). Lors d'essais visant à compenser la diminution de l'exposition par une augmentation de la posologie d'autres inhibiteurs de la protéase avec une faible dose de ritonavir, une fréquence élevée de réactions hépatiques a été observée avec la rifampicine.	L'association de rifapentine et de Darunavir Sandoz potentialisé est déconseillée.  L'association de rifampicine et de Darunavir Sandoz potentialisé est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine 150 mg, un jour sur deux	ASC de la rifabutine** ↑ 55 % C <sub>min</sub> de la rifabutine** ↑ ND ** C <sub>max</sub> de la rifabutine** ↔ ASC du darunavir ↑ 53 %	Une diminution de la dose de la rifabutine de 75 % de la posologie habituelle de 300 mg/jour (soit 150 mg de rifabutine, un jour sur deux) et un meilleur contrôle des

	<p><math>C_{min}</math> du darunavir ↑ 68 %  <math>C_{max}</math> du darunavir ↑ 39 %  ** somme des fractions actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-O-désacétylé)</p> <p>L'étude d'interaction a montré une exposition systémique quotidienne à la rifabutine comparable entre le traitement par la rifabutine seule à la posologie de 300 mg, une fois par jour, et le traitement par la rifabutine à la posologie de 150 mg, un jour sur deux, en concomitance avec l'association Darunavir Sandoz/ritonavir (600/100 mg, deux fois par jour), avec une multiplication par environ 10 de l'exposition quotidienne au métabolite actif 25-O-désacétylrifabutine. De plus, l'ASC de la somme des fractions actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-O-désacétylé) a été multipliée par 1,6, tandis que la <math>C_{max}</math> est demeurée similaire.</p> <p>Aucune donnée sur la comparaison avec la dose de référence de 150 mg, une fois par jour, n'est disponible.</p> <p>(La rifabutine est un inducteur et un substrat du CYP3A.) Une augmentation de l'exposition systémique au darunavir a été observée lorsque Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec 100 mg de ritonavir, a été associé à de la rifabutine (150 mg, un jour sur deux).</p>	<p>événements indésirables liés à la rifabutine est justifiée chez les patients recevant l'association avec Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du ritonavir. Dans des cas de problèmes de sécurité, une augmentation supplémentaire de l'espacement des doses de rifabutine et/ou une surveillance des concentrations de rifabutine doivent être envisagées. Il faudra tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des traitements contre la tuberculose chez les patients infectés par le VIH.</p> <p>Sur la base du profil d'innocuité de l'association Darunavir Sandoz/ritonavir, l'augmentation de l'exposition au darunavir en présence de rifabutine ne nécessite pas d'ajustement posologique de l'association Darunavir Sandoz/ritonavir.</p> <p>Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique, cette réduction de la dose de 75 % s'applique également aux patients recevant de la rifabutine à des posologies autres que 300 mg par jour.</p> <p>L'association de la rifabutine et de Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du cobicistat, est déconseillée.</p>
<b>ANTINEOPLASIQUES</b>		
<p>Dasatinib  Nilotinib  Vinblastine  Vincristine</p> <p>Évérolimus  Irinotecan</p>	<p>L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente les concentrations plasmatiques de ces antinéoplasiques. (inhibition du CYP3A)</p>	<p>Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec Darunavir Sandoz, conduisant à un risque accru d'effets indésirables habituellement associés à ces médicaments.</p> <p>Il convient de faire preuve de prudence lors de l'association de l'un de ces antinéoplasiques avec Darunavir Sandoz potentialisé.</p> <p>L'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec de l'évérolimus ou de l'irinotecan est déconseillée.</p>
<b>ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES</b>		

Quétiapine	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente les concentrations plasmatiques de ces antipsychotiques. (inhibition du CYP3A)	L'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec de la quétiapine est contre-indiquée, étant donné qu'elle peut augmenter la toxicité de la quétiapine. Une augmentation des concentrations de la quétiapine peut donner lieu au coma du patient (voir rubrique 4.3).
Perphénazine Risperidone Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindole	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente les concentrations plasmatiques de ces antipsychotiques. (inhibition du CYP3A, du CYP2D6 et/ou de la P-gp)	Une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire pour ces médicaments, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé.  L'administration de Darunavir Sandoz en concomitance avec de la lurasidone, du pimozide ou du sertindole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>β-BLOQUANTS</b>		
Carvédilol Métoprolol Timolol	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente les concentrations plasmatiques de ces β-bloquants. (inhibition du CYP2D6)	Il convient de faire preuve de prudence et un suivi clinique est recommandé en cas d'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec des β-bloquants. Une plus faible posologie du β-bloquant devra être envisagée.
<b>INHIBITEURS CALCIQUES</b>		
Amlodipine Diltiazem Féلودipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6)	Un suivi clinique des effets thérapeutiques et indésirables est recommandé lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (y compris la bétaméthasone, le budésonide, la fluticasone, la mométasone, la prednisone et la triamcinolone)	Fluticasone : dans le cadre d'une étude clinique menée chez des sujets sains, au cours de laquelle des gélules de 100 mg de ritonavir ont été administrées deux fois par jour en concomitance avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant 7 jours, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement, alors que les taux de cortisol intrinsèques ont diminué d'environ 86 % (IC à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés aux corticostéroïdes, dont un syndrome de Cushing et un freinage surrénalien, ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et de la fluticasone inhalée	L'utilisation concomitante de Darunavir Sandoz potentialisé et de corticostéroïdes (toutes voies d'administration) qui sont métabolisés par le CYP3A peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et l'inhibition des fonctions surrénaliennes. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A est déconseillée, à moins que les avantages éventuels ne l'emportent sur le risque pour le patient, auquel cas celui-ci devra être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes, moins

	ou administrée par voie nasale. Les effets d'une exposition systémique élevée à la fluticasone sur les concentrations plasmatiques du ritonavir demeurent inconnus. Autres corticostéroïdes : l'interaction n'a pas été étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé, ce qui entraîne une diminution des concentrations sériques de cortisol.	dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la béclo méthasone, doivent être envisagés, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
Dexaméthasone (voie systémique)	L'interaction n'a pas été étudiée. La dexaméthasone peut diminuer les concentrations plasmatiques du darunavir. (induction du CYP3A)	Il convient de faire preuve de prudence lors de l'association de dexaméthasone par voie systémique avec Darunavir Sandoz potentialisé.
<b>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ENDOTHELINE</b>		
Bosentan	L'interaction n'a pas été étudiée. L'utilisation du bosentan en concomitance avec le darunavir potentialisé peut augmenter les concentrations plasmatiques du bosentan. On s'attend à ce que le bosentan diminue les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou de son potentialisateur pharmacocinétique. (induction du CYP3A)	Lorsque le bosentan est administré en concomitance avec Darunavir Sandoz et une faible dose de ritonavir, la tolérance du patient au bosentan doit être contrôlée.  L'association du bosentan et de Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec du cobicistat, est déconseillée.
<b>ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE DU VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)</b>		
<b>Inhibiteurs de la protéase NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprévir	Darunavir Sandoz potentialisé peut augmenter l'exposition au grazoprévir. (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)	L'utilisation concomitante de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec l'association l'elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Glécaprévir/pibrentasvir	D'après des considérations théoriques, on s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir. (inhibition de la P-gp, de la BCRP et/ou des OATP1B/3).	Il est déconseillé d'associer Darunavir Sandoz potentialisé avec l'association glécaprévir/pibrentasvir.
<b>PREPARATIONS A BASE DE PLANTES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou de ses potentialisateurs pharmacocinétiques. (induction du CYP450)	Darunavir Sandoz potentialisé ne doit surtout pas être utilisé en concomitance avec des produits contenant du millepertuis ( <i>hypericum perforatum</i> ) (voir rubrique 4.3). Si un patient prend déjà du millepertuis, il conviendra d'arrêter la prise du millepertuis et, si possible, de contrôler les charges virales. L'exposition au darunavir (ainsi que celle au ritonavir) peut augmenter suite à l'arrêt du millepertuis. L'effet

		inducteur du millepertuis peut persister pendant au moins 2 semaines après l'interruption du traitement par millepertuis.
<b>INHIBITEURS DE L'HMG-COA REDUCTASE</b>		
Lovastatine Simvastatine	L'interaction n'a pas été étudiée. On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques de la lovastatine et de la simvastatine augmentent de manière considérable en cas d'administration concomitante avec Darunavir Sandoz potentialisé. (inhibition du CYP3A)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de la lovastatine ou de la simvastatine peut entraîner une myopathie, y compris une rhabdomyolyse. L'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec la lovastatine et la simvastatine est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine 10 mg, une fois par jour	ASC de l'atorvastatine ↑ de 3 à 4 fois C <sub>min</sub> de l'atorvastatine ↑ d'environ 5,5 à 10 fois C <sub>max</sub> de l'atorvastatine ↑ d'environ 2 fois # darunavir/ritonavir ASC de l'atorvastatine ↑ 290 % <sup>Ω</sup> C <sub>max</sub> de l'atorvastatine ↑ 319 % <sup>Ω</sup> C <sub>min</sub> de l'atorvastatine ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> avec l'association darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg	Lorsque l'administration d'atorvastatine et de Darunavir Sandoz potentialisé est souhaitée, il est recommandé de débiter avec une posologie d'atorvastatine de 10 mg, une fois par jour. Une augmentation progressive de la posologie d'atorvastatine peut être envisagée en fonction de la réponse clinique.
Pravastatine dose unique de 40 mg	ASC de la pravastatine ↑ 81 % C <sub>min</sub> de la pravastatine ND C <sub>max</sub> de la pravastatine ↑ 63 % Une multiplication par 5 maximum a été observée chez un sous-groupe limité de sujets.	Lorsque l'administration de pravastatine et de Darunavir Sandoz potentialisé est requise, il est recommandé de débiter avec la plus faible posologie de pravastatine possible, et de la titrer à la hausse pour atteindre l'effet clinique souhaité, tout en surveillant l'innocuité du traitement.
Rosuvastatine 10 mg, une fois par jour	ASC de la rosuvastatine ↑ 48 % <sup>  </sup> C <sub>max</sub> de la rosuvastatine ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> sur la base de données publiées avec l'association darunavir/ritonavir ASC de la rosuvastatine ↑ 93 % <sup>§</sup> C <sub>max</sub> de la rosuvastatine ↑ 277 % <sup>§</sup> C <sub>min</sub> de la rosuvastatine ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> avec l'association darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg	Lorsque l'administration de rosuvastatine et de Darunavir Sandoz potentialisé est requise, il est recommandé de débiter avec la plus faible posologie de rosuvastatine possible, et de la titrer à la hausse pour atteindre l'effet clinique souhaité, tout en surveillant l'innocuité du traitement.
<b>AUTRES HYPOLIPIDIEMIANTS</b>		
Lomitapide	D'après des considérations théoriques, on s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente l'exposition au lomitapide en cas d'association. (inhibition du CYP3A)	L'association est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANTI-HISTAMINIQUES H2</b>		
Ranitidine 150 mg, deux fois par jour	# ASC du darunavir ↔ # C <sub>min</sub> du darunavir ↔ # C <sub>max</sub> du darunavir ↔	Darunavir Sandoz potentialisé peut être administré en concomitance avec ces antihistaminiques H2 sans ajustement posologique.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		

Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus  Évérolimus	L'interaction n'a pas été étudiée. L'exposition à ces immunosuppresseurs sera augmentée en cas d'administration concomitante avec Darunavir Sandoz potentialisé. (inhibition du CYP3A)	Un suivi des concentrations de l'agent immunosuppresseur doit être réalisé en cas d'administration concomitante.  L'utilisation de Darunavir Sandoz en concomitance avec de l'évérolimus est déconseillée.
<b>AGONISTES BETA INHALES</b>		
Salmétérol	L'interaction n'a pas été étudiée. L'utilisation du salmétérol en concomitance avec le darunavir potentialisé peut augmenter les concentrations plasmatiques du salmétérol.	L'utilisation de Darunavir Sandoz en concomitance avec du salmétérol est déconseillée. L'administration concomitante peut entraîner un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, associés au salmétérol, y compris un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
<b>ANALGESIQUES NARCOTIQUES / TRAITEMENT DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES</b>		
Méthadone dose unique allant de 55 mg à 150 mg, une fois par jour	ASC de la méthadone R ↓ 16 % C <sub>min</sub> de la méthadone R ↓ 15 % C <sub>max</sub> de la méthadone R ↓ 24 %  L'association Darunavir Sandoz/cobicistat peut, en revanche, augmenter les concentrations plasmatiques de la méthadone (voir le RCP du cobicistat).	Aucun ajustement de la dose de la méthadone n'est requis lors de l'instauration du traitement concomitant avec Darunavir Sandoz potentialisé. Toutefois, un ajustement posologique de la méthadone peut être nécessaire en cas d'administration concomitante pendant plus longtemps. Par conséquent, un suivi clinique est recommandé, étant donné qu'un traitement d'entretien peut avoir besoin d'être ajusté chez certains patients.
Buprénorphine/naloxone 8/2 mg – 16/4 mg, une fois par jour	ASC de la buprénorphine ↓ 11 % C <sub>min</sub> de la buprénorphine ↔ C <sub>max</sub> de la buprénorphine ↓ 8 % ASC de la norbuprénorphine ↑ 46 % C <sub>min</sub> de la norbuprénorphine ↑ 71 % C <sub>max</sub> de la norbuprénorphine ↑ 36 % ASC de la naloxone ↔ C <sub>min</sub> de la naloxone ND C <sub>max</sub> de la naloxone ↔	La pertinence clinique de l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de la norbuprénorphine n'a pas été établie. Un ajustement posologique pour la buprénorphine peut ne pas être nécessaire lorsqu'elle est administrée en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé, mais une surveillance clinique étroite des signes de toxicité aux opiacés est recommandée.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	D'après des considérations théoriques, on s'attend à ce que Darunavir Sandoz potentialisé augmente les concentrations plasmatiques de ces antalgiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)	Un suivi clinique est recommandé en cas d'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec ces antalgiques.
<b>CONTRACEPTIFS A BASE D'OESTROGENES</b>		
Drospirénone Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg une fois par jour)	ASC de la drospirénone ↑ 58 % <sup>e</sup> C <sub>min</sub> de la drospirénone ND <sup>e</sup> C <sub>max</sub> de la drospirénone ↑ 15 % <sup>e</sup>	Lorsque Darunavir Sandoz est administré en concomitance avec un produit à base de drospirénone, un

<p>Ethinylestradiol Noréthistérone 35 µg/1 mg, une fois par jour</p>	<p>ASC de l'éthinylestradiol ↓ 30 %<sup>ε</sup> C<sub>min</sub> de l'éthinylestradiol ND<sup>ε</sup> C<sub>max</sub> de l'éthinylestradiol ↓ 14 %<sup>ε</sup> <sup>ε</sup> avec l'association darunavir/cobicistat</p> <p>ASC de l'éthinylestradiol ↓ 44 %<sup>β</sup> C<sub>min</sub> de l'éthinylestradiol ↓ 62 %<sup>β</sup> C<sub>max</sub> de l'éthinylestradiol ↓ 32 %<sup>β</sup> ASC de la noréthistérone ↓ 14 %<sup>β</sup> C<sub>min</sub> de la noréthistérone ↓ 30 %<sup>β</sup> C<sub>max</sub> de la noréthistérone ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> avec l'association darunavir/ritonavir</p>	<p>suivi clinique est recommandé en raison du risque d'hyperkaliémie</p> <p>Des moyens de contraception différents ou supplémentaires sont recommandés lorsqu'une contraception à base d'œstrogènes est administrée en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé. Les signes cliniques de déficit en œstrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des œstrogènes dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif.</p>
<b>ANTAGONISTES OPIOÏDES</b>		
<p>Naloxegol</p>	<p>Non étudié.</p>	<p>La co-administration de Darunavir Sandoz potentialisé et du naloxegol est contre-indiquée.</p>
<b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 5 (PDE-5)</b>		
<p>Pour le traitement de la dysérection Avanafil Sildénafil Tadalafil Vardénafil</p>	<p>Au cours d'une étude d'interaction<sup>#</sup>, il a été observé une exposition systémique au sildénafil comparable après une prise unique de 100 mg de sildénafil, administré seul, et après une prise unique de 25 mg de sildénafil, associé à Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir.</p>	<p>L'association d'avanafil et de Darunavir Sandoz potentialisé est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation en concomitance d'autres inhibiteurs de la PDE-5 pour le traitement de la dysérection avec Darunavir Sandoz potentialisé doit se faire avec prudence. Si l'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec du sildénafil, du vardénafil ou du tadalafil est indiquée, il est recommandé d'utiliser une dose unique de sildénafil ne dépassant pas 25 mg en 48 heures, une dose unique de vardénafil ne dépassant pas 2,5 mg en 72 heures ou une dose unique de tadalafil ne dépassant pas 10 mg en 72 heures.</p>
<p>Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil</p>	<p>L'interaction n'a pas été étudiée. L'utilisation du sildénafil ou du tadalafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé peut augmenter les concentrations plasmatiques du sildénafil ou du tadalafil. (inhibition du CYP3A)</p>	<p>Une dose sûre et efficace de sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, administrée en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé n'a pas encore été déterminée. Le risque d'événements indésirables associés au sildénafil (incluant une perturbation visuelle, une hypotension, une érection prolongée et une syncope) est plus élevé. Par conséquent, l'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec du sildénafil est contre-indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle</p>

		pulmonaire (voir rubrique 4.3). L'administration du tadalafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en concomitance avec Darunavir Sandoz est déconseillée.
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS</b>		
Oméprazole 20 mg, une fois par jour	# ASC du darunavir ↔ # C <sub>min</sub> du darunavir ↔ # C <sub>max</sub> du darunavir ↔	Darunavir Sandoz potentialisé peut être administré en concomitance avec ces inhibiteurs de la pompe à protons sans ajustement posologique.
<b>SEDATIFS/HYPNOTIQUES</b>		
Buspirone Clorzébate Diazépam Estazolam Flurazépam  Midazolam (voie parentérale) Zolpidem  Midazolam (voie orale) Triazolam	L'interaction n'a pas été étudiée. Les sédatifs/hypnotiques sont largement métabolisés par le CYP3A. Une administration en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé peut entraîner une augmentation importante de la concentration de ces médicaments.  Si le midazolam par voie parentérale est administré en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé, il peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. Les données issues de l'expérience acquise avec l'utilisation du midazolam par voie parentérale en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase semblent indiquer une multiplication éventuelle par 3 ou 4 des taux plasmatiques du midazolam.	Il convient de faire preuve de prudence et un suivi clinique est recommandé en cas d'administration de Darunavir Sandoz potentialisé en concomitance avec ces sédatifs/hypnotiques, et l'utilisation d'une plus faible posologie des sédatifs/hypnotiques utilisés devra être envisagée.  Si le midazolam par voie parentérale est administré en concomitance avec Darunavir Sandoz potentialisé, l'administration doit se faire au sein d'une unité de soins intensifs ou d'une structure similaire, qui permette de garantir un suivi clinique étroit et une prise en charge médicale adéquate en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement posologique du midazolam doit être envisagé, surtout si plus d'une dose unique de midazolam a été administrée.  L'utilisation de Darunavir Sandoz potentialisé avec du triazolam ou du midazolam par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE</b>		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de Darunavir Sandoz potentialisé avec la dapoxétine est contre-indiquée.
<b>MÉDICAMENTS UROLOGIQUES</b>		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudié.	Utiliser avec précaution. Surveiller les effets indésirables de la fésotérodine ou de la solifénacine, une réduction de la dose de la fésotérodine ou de la solifénacine peut être nécessaire.

# Des études ont été réalisées à des doses plus faibles que celles recommandées pour le darunavir, ou avec un schéma posologique différent (voir rubrique 4.2 Posologie).

† L'efficacité et la sécurité de l'utilisation de darunavir avec 100 mg de ritonavir et tout autre

IP du VIH (ex. : [fos]amprénavir et tipranavir) n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une infection par le VIH. D'après les directives thérapeutiques actuelles, une bithérapie à base d'inhibiteurs de la protéase n'est généralement pas recommandée.

‡ L'étude a été menée avec 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, une fois par jour.

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

##### Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes et, en conséquence, pour réduire le risque de transmission verticale du VIH au nouveau-né, requiert une prise en compte des données animales ainsi que de l'expérience clinique acquise auprès des femmes enceintes.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'issue des grossesses dans le cadre de l'utilisation du darunavir chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs sur la grossesse et le développement embryonnaire/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Darunavir Sandoz, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

Le traitement par l'association darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubrique 5.2), qui peut être associée à un risque accru d'échec de traitement et un risque accru de transmission du VIH à l'enfant. Le traitement par l'association Darunavir Sandoz/cobicistat ne doit pas être instauré au cours de la grossesse, et les femmes qui tombent enceintes au cours du traitement par l'association Darunavir Sandoz/cobicistat devront passer à un autre traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### Allaitement

On ne sait pas si le darunavir est excrété dans le lait maternel. Des études réalisées chez le rat ont montré que le darunavir est excrété dans le lait et à doses élevées (1 000 mg/kg/jour) entraînait une toxicité chez la progéniture.

En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant Darunavir Sandoz doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter.

Pour éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter.

##### Fertilité

Aucune donnée chez les humains concernant l'effet du darunavir sur la fertilité n'est disponible. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité du rat n'a été observé avec le darunavir (voir rubrique 5.3).

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

Le darunavir en association avec le cobicistat ou le ritonavir n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des cas de sensations vertigineuses ont été rapportés chez certains patients pendant le traitement par le darunavir administré en association avec le cobicistat ou une faible dose de ritonavir. Ceci doit être pris en compte pour l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil d'innocuité

Dans le cadre du programme de développement clinique (n = 2 613 sujets prétraités, ayant débuté un traitement par darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour), 51,3 % des sujets ont développé au moins un effet indésirable. La durée moyenne totale du traitement des patients était de 95,3 semaines. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment dans le cadre des essais cliniques et rapports de déclaration spontanée comprennent les suivants : de la diarrhée, des nausées, des rashes, des céphalées et des vomissements. Les effets indésirables graves le plus souvent observés comprennent les suivantes : une insuffisance rénale aiguë, un infarctus du myocarde, un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, une thrombopénie, une ostéonécrose, de la diarrhée, une hépatite et de la fièvre.

Dans le cadre d'une analyse à 96 semaines, le profil d'innocuité de l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, chez les sujets naïfs de tout traitement était similaire à celui observé avec l'association darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, chez les sujets prétraités, à l'exception des nausées, observées plus fréquemment chez les sujets naïfs de tout traitement. Il s'agissait de nausées d'intensité légère. Aucune nouvelle donnée relative à l'innocuité n'a été identifiée dans le cadre de l'analyse à 192 semaines, auprès de sujets naïfs de tout traitement, pour laquelle la durée moyenne du traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, était de 162,5 semaines.

Au cours de l'essai clinique de phase III GS-US-216-130, avec l'association darunavir/cobicistat (n = 313 sujets naïfs de tout traitement et sujets prétraités), 66,5 % des sujets ont développé au moins un effet indésirable. La durée moyenne du traitement a été de 58,4 semaines. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment comprenaient de la diarrhée (28 %), des nausées (23 %) et un rash (16 %). Les effets indésirables graves comprennent : du diabète, une hypersensibilité (médicamenteuse), un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, un rash et des vomissements. Pour plus d'informations sur le cobicistat, consulter le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat.

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

*Effets indésirables observés avec l'association darunavir/ritonavir dans le cadre des essais cliniques et suite à la commercialisation du produit*

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Catégorie de fréquence</b>	
<i>Infections et infestations</i>	
peu fréquent	Herpès
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
peu fréquent	thrombopénie, neutropénie, anémie, leucopénie
rare	éosinophiles augmentés
<i>Affections du système immunitaire</i>	
peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, hypersensibilité (médicamenteuse)
<i>Affections endocriniennes</i>	

peu fréquent	hypothyroïdie, TSH sanguine augmentée
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
fréquent	diabète, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie
peu fréquent	goutte, anorexie, appétit diminué, poids diminué, poids augmenté, hyperglycémie, insulino-résistance, lipoprotéines de haute densité (HDL) diminuées, appétit augmenté, polydipsie, lactate déshydrogénase sanguine augmentée
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	insomnie
peu fréquent	dépression, désorientation, anxiété, trouble du sommeil, rêves anormaux, cauchemar, diminution de la libido
rare	état confusionnel, altération de l'humeur, impatiences
<i>Affections du système nerveux</i>	
fréquent	céphalée, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses
peu fréquent	léthargie, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, perturbation de l'attention, atteinte de la mémoire, somnolence
rare	syncope, convulsion, agueusie, trouble du rythme des phases de sommeil
<i>Affections oculaires</i>	
peu fréquent	hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire
rare	perturbation visuelle
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
peu fréquent	vertige
<i>Affections cardiaques</i>	
peu fréquent	infarctus du myocarde, angine de poitrine, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, tachycardie
rare	infarctus du myocarde aigu, bradycardie sinusale, palpitations
<i>Affections vasculaires</i>	
peu fréquent	hypertension, bouffée congestive
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
peu fréquent	dyspnée, toux, épistaxis, irritation de la gorge
rare	rhinorrhée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	diarrhée
fréquent	vomissement, nausées, douleur abdominale, amylase sanguine augmentée, dyspepsie, distension abdominale, flatulence

peu fréquent	pancréatite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, stomatite aphteuse, efforts de vomissement, bouche sèche, gêne abdominale, constipation, lipase augmentée, éructation, dysesthésie orale
rare	stomatite, hématomèse, chéilite, lèvres sèches, langue chargée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
fréquent	alanine aminotransférase augmentée
peu fréquent	hépatite, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatomégalie, transaminase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
fréquent	rash (rash maculaire, rash maculopapulaire, rash papuleux, rash érythémateux et éruption prurigineuse), prurit
peu fréquent	angioœdème, rash généralisé, dermatite allergique, urticaire, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, alopecie, acné, sécheresse cutanée, pigmentation unguéale
rare	syndrome DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite, dermatite séborrhéique, lésion de la peau, xérodermie
fréquence indéterminée	nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	
peu fréquent	myalgie, ostéonécrose, contractures musculaires, faiblesse musculaire, arthralgie, extrémités douloureuses, ostéoporose, créatine phosphokinase sanguine augmentée
rare	raideur musculo-squelettique, arthrite, raideur articulaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
peu fréquent	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, néphrolithiase, créatinine sanguine augmentée, protéinurie, bilirubinurie, dysurie, nycturie, pollakiurie
rare	clairance de la créatinine diminuée
rare	néphropathie cristalline <sup>§</sup>
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
peu fréquent	dysérection, gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquent	asthénie, fatigue

peu fréquent	fièvre, douleur thoracique, œdème périphérique, malaise, sensation de chaud, irritabilité, douleur
rare	frissons, sensation anormale, xérose

§ effet indésirable identifié après commercialisation. Conformément aux instructions pour le Résumé des caractéristiques du produit (Révision 2, septembre 2009), la fréquence de cet effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation a été déterminée par la « règle de 3 ».

*Effets indésirables rapportés avec darunavir/cobicistat chez les patients adultes*

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Catégorie de fréquence</b>	
<i>Affections du système immunitaire</i>	
fréquent	hypersensibilité (médicamenteuse)
peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
fréquent	anorexie, diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperlipidémie
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	rêves anormaux
<i>Affections du système nerveux</i>	
très fréquent	céphalée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	diarrhée, nausées
fréquent	vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, dyspepsie, flatulence, enzymes pancréatiques augmentées
peu fréquent	pancréatite aiguë
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
fréquent	enzyme hépatique augmentée
peu fréquent	hépatite*, hépatite cytolytique*
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
très fréquent	rash (rash maculaire, rash maculopapulaire, rash papuleux, rash érythémateux, éruption prurigineuse, rash généralisé et dermite allergique)
fréquent	angioedème, prurit, urticaire
rare	réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques*, syndrome de Stevens-Johnson*
fréquence indéterminée	nécrolyse épidermique toxique*, pustulose exanthématique aiguë généralisée*
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	
fréquent	myalgie
peu fréquent	ostéonécrose*

<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
rare	néphropathie cristalline*§
<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	asthénie
<i>Investigations</i>	
fréquent	créatinine sanguine augmentée

\* ces effets indésirables n'ont pas été rapportés dans le cadre de l'expérience acquise au cours des essais cliniques sur l'association darunavir/cobicistat, mais ils ont été notés au cours du traitement par darunavir/ritonavir et sont susceptibles d'apparaître également avec darunavir/cobicistat.

§ effet indésirable identifié après commercialisation. Conformément aux instructions pour le Résumé des caractéristiques du produit (Révision 2, septembre 2009), la fréquence de cet effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation a été déterminée par la « règle de 3 ».

### Description de certains effets indésirables

#### *Rash*

Au cours des essais cliniques, les rashes étaient pour la plupart légers à modérés, survenant principalement au cours des quatre premières semaines de traitement et disparaissant avec la poursuite du traitement. Pour les cas de réactions cutanées sévères, voir la mise en garde dans la rubrique 4.4. Dans une étude à un seul bras évaluant le darunavir à une posologie de 800 mg, une fois par jour, associé au cobicistat à une posologie de 150 mg, une fois par jour, avec d'autres antirétroviraux, 2,2 % des patients ont arrêté leur traitement en raison de rashes.

Au cours du programme de développement clinique du raltégravir chez les patients prétraités, des rashes, indépendamment de leur lien de causalité, sont survenus plus fréquemment avec des traitements à base de darunavir/ritonavir + raltégravir, qu'avec l'association darunavir/ritonavir sans raltégravir ou le raltégravir sans l'association darunavir/ritonavir. Les rashes considérés par l'investigateur comme liés au traitement sont survenus à des fréquences similaires. Les fréquences des rashes (toutes causes confondues) ajustées à la durée d'exposition ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) quel que soit le lien de causalité établi ; et respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA pour les rashes induits par le traitement. Les rashes observés au cours des études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Paramètres métaboliques*

Au cours d'un traitement antirétroviral, il est possible d'observer une prise de poids et une augmentation des taux de lipides et de glucose dans le sang (voir rubrique 4.4).

#### *Anomalies musculo-squelettiques*

Des cas de CPK augmentée, de myalgie, de myosite et, dans de rares cas, de rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation d'inhibiteurs de la protéase, notamment en cas d'association avec des INTI.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, notamment chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé ou ayant été exposés sur le long terme à une association d'antirétroviraux, et qui présentent des facteurs de risque connus. La fréquence de ces effets est inconnue (voir rubrique 4.4).

#### *Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH, présentant un déficit immunitaire sévère au moment de

l'instauration de l'association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; toutefois, le délai d'apparition signalé est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Saignements chez les patients hémophiles*

Chez des patients hémophiles traités par des inhibiteurs de la protéase (antirétroviraux), des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi de darunavir en association avec du ritonavir chez les patients pédiatriques est basée sur l'analyse à 48 semaines des données d'innocuité issues de trois essais cliniques de phase II. Les populations de patients suivantes ont été évaluées (voir rubrique 5.1) :

- 80 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV, qui ont reçu des comprimés de darunavir, avec une faible dose de ritonavir, deux fois par jour, en association avec d'autres antirétroviraux ;
- 21 patients pédiatriques âgés de 3 à moins de 6 ans et pesant entre 10 et moins de 20 kg (dont 16 participants pesant entre 15 et moins de 20 kg), infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV, qui ont reçu une suspension buvable de darunavir, avec une faible dose de ritonavir, deux fois par jour, en association avec d'autres antirétroviraux ;
- 12 patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement ARV, qui ont reçu des comprimés de darunavir, avec une faible dose de ritonavir, une fois par jour, en association avec d'autres antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité au sein de cette population pédiatrique était similaire à celui observé dans la population adulte.

L'évaluation de la sécurité d'emploi de darunavir en association avec du cobicistat dans la population pédiatrique a été réalisée chez des adolescents entre 12 et 18 ans, pesant au moins 40 kg dans le cadre de l'essai clinique GS-US-216-0128 (pré-traités, virologiquement contrôlés, N=7). Les analyses de sécurité de cette étude chez les adolescents n'ont pas identifié de nouveaux problèmes de sécurité par rapport au profil de sécurité connu du darunavir et du cobicistat chez les adultes.

#### Autres populations particulières

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

Parmi les 1 968 patients prétraités recevant l'association darunavir/ritonavir à la posologie de 600/100 mg, deux fois par jour, 236 patients étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C. Les patients co-infectés ont été plus à même de présenter des augmentations des transaminases hépatiques à l'inclusion et pendant le traitement, que ceux ne présentant pas d'hépatite virale chronique (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience portant sur un surdosage aigu de darunavir, en concomitance avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir, est limitée chez l'humain. Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de darunavir sous forme de solution buvable en monothérapie et jusqu'à 1 600 mg de darunavir en comprimé, en association au ritonavir, ont été administrées à des volontaires sains sans effet symptomatique délétère.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de Darunavir Sandoz. En cas de surdosage de Darunavir Sandoz, le traitement doit consister en des mesures générales de soutien, comme la surveillance des signes vitaux, ainsi que du statut clinique du patient. Etant donné que le darunavir est fortement lié aux protéines, il est improbable qu'une dialyse soit efficace dans l'élimination significative de la substance active.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour utilisation systémique ; inhibiteurs de la protéase, code ATC : J05AE10.

#### Mécanisme d'action

Le darunavir est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1 (KD de  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines encodées Gag-Pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, empêchant ainsi la formation de particules virales infectieuses matures.

#### Activité antivirale *in vitro*

Le darunavir a une activité contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques du VIH-1, ainsi que contre les souches de laboratoire du VIH-2 dans les lignées de lymphocytes T, les cellules mononuclées humaines du sang périphérique et les monocytes/macrophages humains présentant une infection aiguë, avec des CE<sub>50</sub> médianes allant de 1,2 à 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/ml). Le darunavir a démontré une activité antivirale *in vitro* chez un large éventail d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O, avec des valeurs de CE<sub>50</sub> allant de < 0,1 à 4,3 nM.

Ces valeurs de CE<sub>50</sub> sont bien inférieures à la zone de concentration cellulaire toxique à 50 % qui est de 87 µM à plus de 100 µM.

#### Résistance

La sélection *in vitro* de virus résistant au darunavir à partir du virus VIH-1 de type sauvage a été longue (plus de 3 ans). Les virus sélectionnés n'ont pas réussi à se développer en présence de concentrations de darunavir supérieures à 400 nM.

Les virus sélectionnés dans ces conditions et montrant une diminution de la sensibilité au darunavir (intervalle : de 23 à 50 fois) avaient 2 à 4 substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. La diminution de la sensibilité au darunavir des virus émergents de cette sélection expérimentale n'a pas pu être expliquée par l'apparition de ces mutations de la protéase.

Les données issues de l'essai clinique mené auprès de patients prétraités par des ARV (essai TITAN et analyse regroupée des essais POWER [1, 2 et 3] et DUET [1 et 2]) ont montré que la réponse virologique au darunavir, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, diminue lorsque 3 mutations associées à une résistance au darunavir ou plus (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V et L89V) sont présentes à l'inclusion ou lorsqu'elles se développent au cours du traitement.

Une augmentation de l'index de résistance de la CE<sub>50</sub> du darunavir à l'inclusion a été associée à une diminution de la réponse virologique. Un seuil clinique minimal de 10 et un seuil clinique maximal de 40 ont été identifiés. Les isolats avec un index de résistance  $\leq 10$  à l'inclusion sont sensibles ; les isolats avec un index de résistance  $> 10$  à 40 présentent une sensibilité diminuée ; les isolats avec un index de résistance  $> 40$  sont résistants (voir « Résultats cliniques »).

Les virus isolés chez des patients en échec virologique par rebond sous l'association darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, qui étaient sensibles au tipranavir à l'inclusion sont restés sensibles au tipranavir après traitement dans la grande majorité des cas.

Les plus faibles taux de développement de résistance des virus VIH sont observés chez les patients naïfs de tout traitement ARV, qui ont été traités pour la première fois par darunavir en association avec d'autres ARV.

Le tableau ci-après met en évidence le développement de mutations de la protéase du VIH-1 et la perte de sensibilité aux IP chez les patients en échec virologique à l'issue des essais *ARTEMIS*, *ODIN* et *TITAN*.

	ARTEMIS Semaine 192	ODIN Semaine 48		TITAN Semaine 48
	Darunavir / ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, n = 343	Darunavir / ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, n = 294	Darunavir / ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, n = 296	Darunavir / ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, n = 298
Nombre total d'échecs virologiques <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebonds virologiques	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Sujets dont la maladie n'a jamais été contrôlée	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Nombre de sujets en échec virologique, avec des données génotypiques à l'inclusion et à l'issue de l'étude, ayant développé des mutations <sup>b</sup> à l'issue de l'étude, n/N				
Mutations primaires (majeures) aux IP	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutations associées à une résistance aux IP	4/43	7/60	4/42	10/28
Nombre de sujets en échec virologique, avec des données phénotypiques à l'inclusion et à l'issue de l'étude, mettant en évidence la perte de sensibilité aux IP à l'issue de l'étude par rapport à l'inclusion, n/N				
IP				
darunavir amprénavir	0/39	1/58	0/41	3/26
atazanavir indinavir	0/39	1/58	0/40	0/22
lopinavir saquinavir	0/39	2/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	2/57	0/40	1/24
	0/39	1/58	0/40	0/23
	0/39	0/56	0/40	0/22
	0/39	0/58	0/41	1/25

a Algorithme TLOVR (sans les échecs non virologiques), en fonction de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml, sauf pour *TITAN* (ARN du VIH-1 < 400 copies/ml)

b Listes IAS-USA

De faibles taux de développement de résistance des virus VIH-1 ont été observés chez les patients naïfs de tout traitement ARV, qui ont été traités pour la première fois avec l'association darunavir/cobicistat, une fois par jour, en concomitance avec d'autres ARV, et chez les patients prétraités par des ARV, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir, recevant l'association darunavir/cobicistat en concomitance avec d'autres ARV. Le tableau ci-après met en évidence le développement de mutations de la protéase du VIH-1 et la résistance aux IP chez les patients en échec virologique à l'issue de l'essai GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Semaine 48	
	Patients naïfs de tout traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg, une fois par jour n = 295	Patients prétraités par darunavir/cobicistat 800/150 mg, une fois par jour, n = 18
Nombre de sujets en échec virologique <sup>a</sup> , avec des données génotypiques, ayant développé des mutations <sup>b</sup> à l'issue de l'étude, n/N		
Mutations primaires (majeures) aux IP	0/8	1/7
Mutations associées à une résistance aux IP	2/8	1/7

Nombre de sujets en échec virologique <sup>a</sup> , avec des données phénotypiques, présentant une résistance aux IP à l'issue de l'étude <sup>c</sup> , n/N		
IP du VIH darunavir		
amprénavir atazanavir	0/8	0/7
indinavir lopinavir	0/8	0/7
saquinavir tipranavir	0/8	0/7
	0/8	0/7
	0/8	0/7
	0/8	0/7
	0/8	0/7

a Les échecs virologiques ont été définis comme suit : sujets dont la maladie n'a jamais été contrôlée (confirmation de la diminution de l'ARN du VIH-1 < 1 log depuis l'inclusion et  $\geq 50$  copies/ml à la Semaine 8), rebonds virologiques (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml, puis confirmation de l'ARN du VIH-1  $\geq 400$  copies/ml ou confirmation de l'augmentation de l'ARN du VIH-1 > 1 log<sub>10</sub> par rapport au nadir), interruptions thérapeutiques (ARN du VIH-1  $\geq 400$  copies/ml lors de la dernière visite)

b Listes IAS-USA

c Les données phénotypiques à l'inclusion de l'essai GS-US216-130 n'étaient pas disponibles.

#### Résistance croisée

L'index de résistance du darunavir était inférieur à 10 pour 90 % des 3 309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir, démontrant que les virus résistants à la majorité des IP demeurent sensibles au darunavir.

Chez les patients en échec virologique de l'essai *ARTEMIS*, aucune résistance croisée avec d'autres IP n'a été observée. Chez les patients en échec virologique de l'essai GS-US-216-130, aucune résistance croisée avec d'autres IP du VIH n'a été observée.

#### Résultats cliniques

L'effet de potentialisation pharmacocinétique du cobicistat sur le darunavir a été évalué au cours d'une étude de phase I, menée chez des sujets sains ayant reçu 800 mg de darunavir, avec soit 150 mg de cobicistat ou 100 mg de ritonavir, une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques du darunavir à l'état d'équilibre ont été comparables, qu'il soit potentialisé par le cobicistat ou par le ritonavir. Pour plus d'informations sur le cobicistat, consulter le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat.

#### Patients adultes

##### *Efficacité du darunavir à la posologie de 800 mg, une fois par jour, administré en concomitance avec 150 mg de cobicistat, une fois par jour, chez les patients naïfs de tout traitement ARV et chez les patients prétraités par des ARV*

L'essai GS-US-216-130 est un essai de phase III, mené en ouvert, à un seul bras, qui évalue la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de l'association darunavir/cobicistat chez 313 patients adultes infectés par le VIH-1 (295 patients naïfs de tout traitement et 18 patients prétraités). Ces patients ont reçu du darunavir à une posologie de 800 mg, une fois par jour, associé au cobicistat à une posologie de 150 mg, une fois par jour, avec un traitement de fond sélectionné par l'investigateur, composé de 2 INTI actifs.

Les patients infectés par le VIH-1 qui étaient éligibles pour cet essai ont fait l'objet d'un génotypage à l'inclusion qui n'a montré aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique  $\geq 1\ 000$  copies/ml. Le tableau ci-après présente les données d'efficacité issues des analyses de l'essai GS-US-216-130 à la Semaine

	GS-US-216-130		
<i>Résultats à la Semaine 48</i>	Patients naïfs de tout traitement (darunavir/cobicistat) 800/150 mg, une fois par jour + TO n = 295	Patients prétraités (darunavir/cobicistat) 800/150 mg, une fois par jour + TO n = 18	Tous les sujets (darunavir/cobicistat) 800/150 mg, une fois par jour + TO n = 313
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Variation moyenne en log de l'ARN du VIH-1 depuis l'inclusion (log <sub>10</sub> copies/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Variation moyenne du taux de CD4+ depuis l'inclusion <sup>b</sup>	+174	+102	+170

a Imputations selon l'algorithme TLOVR

b Analyse de la dernière observation rapportée

*Efficacité du darunavir à la posologie de 800 mg, une fois par jour, administré en concomitance avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour, chez les patients naïfs de tout traitement ARV*

La mise en évidence de l'efficacité de l'association darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg, une fois par jour, repose sur les analyses des données à 192 semaines de l'essai de phase III *ARTEMIS*, randomisé, contrôlé, mené en ouvert, chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, infectés par le VIH-1, visant à comparer l'association darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg, une fois par jour, par rapport à l'association lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg par jour (en deux prises ou en une prise). Les deux bras ont reçu un traitement de fond fixe à base de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, une fois par jour, et de 200 mg d'emtricitabine, une fois par jour.

Le tableau ci-après présente les données d'efficacité issues des analyses de l'essai *ARTEMIS* aux Semaines 48 et 96 :

ARTEMIS						
	Semaine 48 <sup>a</sup>			Semaine 96 <sup>b</sup>		
<i>Résultats</i>	Darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, n = 343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour n = 346	Différence entre les traitements (IC à 95 % de la différence)	Darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, n = 343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour n = 346	Différence entre les traitements (IC à 95 % de la différence)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>c</sup> Tous les patients	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5 ; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7 ; 14,7) <sup>d</sup>
A l'inclusion : ARN du VIH < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2 ; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3 ; 13,0) <sup>d</sup>
A l'inclusion : ARN du VIH ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6 ; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9 ; 25,3) <sup>d</sup>

A l'inclusion : CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8 ; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5 ; 24,2) <sup>d</sup>
A l'inclusion : CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6 ; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3 ; 12,2) <sup>d</sup>
variation médiane du taux de CD4+ depuis l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

a Données basées sur les analyses à la Semaine 48

b Données basées sur les analyses à la Semaine 96

c Imputations selon l'algorithme TLOVR

d D'après une approximation normale de la différence dans le % de réponse

e Imputation en cas d'échec : les patients ayant quitté l'essai prématurément sont imputés avec une variation égale à 0.

La non-infériorité de la réponse virologique à l'association darunavir/ritonavir, définie comme le pourcentage de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml, a été démontrée (marge de non-infériorité prédéfinie de 12 %) dans les deux populations « Intention de traiter » (ITT) et « Per Protocol » (PP), au cours de l'analyse à 48 semaines. Ces résultats ont été confirmés dans les analyses des données après 96 semaines de traitement au cours de l'essai *ARTEMIS*. Ces résultats ont été confirmés après 192 semaines de traitement au cours de l'essai *ARTEMIS*.

*Efficacité du darunavir à la posologie de 800 mg, une fois par jour, administré en concomitance avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour, chez les patients prétraités par des ARV*

L'essai **ODIN** est un essai de phase III, randomisé, mené en ouvert, visant à comparer l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, avec l'association darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, chez les patients infectés par le VIH-1 et ayant été prétraités par des ARV et soumis à un génotypage à l'inclusion qui n'a montré aucune mutation associée à une résistance au darunavir (c.-à-d. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) et un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ≥ 1 000 copies/ml à l'inclusion. L'analyse de l'efficacité est basée sur les données recueillies après 48 semaines de traitement (voir tableau ci-après). Les deux bras ont utilisés un traitement de fond optimisés (TO) composés de 2 INTI ou plus.

ODIN			
Résultats	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg, une fois par jour + TO n = 294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour + TO n = 296	Différence entre les traitements (IC à 95 % de la différence)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1 ; 8,5) <sup>b</sup>
A l'inclusion : ARN du VIH-1 (copies/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0 ; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2 ; 7,7)
A l'inclusion : taux de CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1 ; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5 ; 17,8)

Avec une souche VIH-1 Type B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4 ; 15,6)
Type AE Type C	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0 ; 12,6)
Autre <sup>c</sup>	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6 ; 13,7)
variation moyenne du taux de CD4+ depuis l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25 ; 16)

- a Imputations selon l'algorithme TLOVR  
b D'après une approximation normale de la différence dans le % de réponse  
c Souches A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF et CRF06\_CPX  
d Différence entre les moyennes  
e Analyse de la dernière observation rapportée

Après 48 semaines de traitement, la réponse virologique, définie comme le pourcentage de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml, avec l'association darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg, une fois par jour, s'est avérée inférieure (marge de non-infériorité prédéfinie de 12 %) à l'association darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg, deux fois par jour, dans les deux populations ITT et PP.

L'association darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg, une fois par jour, chez les patients prétraités par des ARV, ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une ou plusieurs mutations associées à une résistance au darunavir ou un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 100 000 copies/ml ou un taux de cellules CD4+ < 100 x 10<sup>6</sup> cellules/l (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées.

#### Patients pédiatriques

*Patients pédiatriques naïfs de tout traitement ARV, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg* L'essai **DIONE** est un essai de phase II, mené en ouvert, visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du darunavir, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, chez 12 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement ARV, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg. Ces patients ont reçu l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, en concomitance avec d'autres antirétroviraux. La réponse virologique a été définie comme une diminution de la charge virale de l'ARN du VIH-1 plasmatique d'au moins 1,0 log<sub>10</sub>, par rapport aux valeurs à l'inclusion.

DIONE	
<i>Résultats à la semaine 48</i>	Darunavir/ritonavir n = 12
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	83,3 % (10)
Variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion	14
Variation moyenne du taux de CD4+ depuis l'inclusion <sup>b</sup>	221
Diminution de la charge virale plasmatique ≥ 1,0 log <sub>10</sub> par rapport à l'inclusion	100 %

- a Imputations selon l'algorithme TLOVR  
b Imputation en cas d'échec : les patients ayant quitté l'essai prématurément sont imputés avec une variation égale à 0.

Au cours de l'essai ouvert de phase II/III GS-US-216-0128, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique du darunavir 800 mg et du cobicistat 150 mg (administrés sous forme de comprimés distincts) associé à au moins 2 INTI ont été évalués chez 7 adolescents infectés par le VIH-1, pré-traités, virologiquement contrôlés, pesant au moins 40 kg. Les patients

recevaient un traitement antirétroviral stable (pendant au moins 3 mois), composé de darunavir administré avec du ritonavir, combiné à 2 INTI. Ils sont passés du ritonavir au cobicistat 150 mg une fois par jour et ont poursuivi le darunavir (N=7) et 2 INTI.

<b>Résultat virologique chez les adolescents pré-traités par des ARV, virologiquement contrôlés à la semaine 48</b>	
GS-US-216-0128	
Résultats à la semaine 48	Darunavir/cobicistat + au moins 2 INTI (N=7)
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon l'approche Snapshot de la FDA	85,7% (6)
Variation médiane du pourcentage de CD4+ par rapport à l'inclusion <sup>a</sup>	-6,1%
Variation médiane du taux de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion <sup>a</sup>	-342 cellules/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Sans imputation (données observées).

Pour des résultats supplémentaires d'études cliniques réalisées chez des patients adultes et pédiatriques prétraités, voir le Résumé des caractéristiques du produit des comprimés de darunavir de 75, 150, 300 ou 600 mg et de la suspension buvable de darunavir de 100 mg/ml.

#### *Grossesse et post-partum*

L'association darunavir/ritonavir (600/100 mg, deux fois par jour, ou 800/100 mg, une fois par jour) en concomitance avec un traitement de fond, a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de 36 femmes enceintes (18 dans chaque bras), au cours des deuxième et troisième trimestres, ainsi que pendant la période du post-partum. La réponse virologique a été préservée durant toute l'étude au sein des deux bras. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'a été observée chez les nouveau-nés des 31 patientes restées sous traitement antirétroviral jusqu'à leur accouchement. Aucune nouvelle donnée d'innocuité cliniquement pertinente n'a été identifiée par rapport au profil d'innocuité connu de l'association darunavir/ritonavir chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du darunavir, administré en concomitance avec du cobicistat ou du ritonavir, ont été évaluées chez des volontaires adultes sains, ainsi que chez des patients infectés par le VIH-1. L'exposition au darunavir a été plus importante chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets sains. L'augmentation de l'exposition au darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 par rapport aux sujets sains peut s'expliquer par des concentrations plus élevées d'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP) chez les patients infectés par le VIH-1, entraînant une liaison plus forte du darunavir à l'AGP plasmatique et, par conséquent, à des concentrations plasmatiques plus élevées.

Le darunavir est principalement métabolisé par le CYP3A. Le cobicistat et le ritonavir inhibent le CYP3A, augmentant ainsi considérablement les concentrations plasmatiques du darunavir.

Pour plus d'informations sur les propriétés pharmacocinétiques du cobicistat, consulter le Résumé des caractéristiques du produit du cobicistat.

#### Absorption

Le darunavir est rapidement absorbé suite à une administration orale. La concentration plasmatique maximale de darunavir en présence d'une faible dose de ritonavir est généralement atteinte en l'espace de 2,5 à 4,0 heures.

La biodisponibilité absolue par voie orale d'une dose unique de 600 mg de darunavir administré seul était d'environ 37 % ; elle a augmenté jusqu'à environ 82 % en cas d'administration concomitante avec 100 mg de ritonavir, deux fois par jour. L'effet global de potentialisation pharmacocinétique du ritonavir se traduit par une multiplication de l'exposition systémique du darunavir par environ 14 lorsqu'une dose unique de 600 mg de darunavir a été administrée par voie orale en association avec 100 mg de ritonavir, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Lorsqu'il est administré sans nourriture, la biodisponibilité relative du darunavir associé à du cobicistat ou à une faible dose de ritonavir est inférieure à celle d'une administration avec de la nourriture. Par conséquent, les comprimés de darunavir doivent être pris avec du cobicistat ou du ritonavir, et avec de la nourriture. Le type d'aliment n'a pas d'impact sur l'exposition au darunavir.

### Distribution

Le darunavir est lié à environ 95 % aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide plasmatique.

Suite à une administration par voie intraveineuse, le volume de distribution du darunavir seul a été de  $88,1 \pm 59,0$  L (moyenne  $\pm$  ET) et a été augmenté à  $131 \pm 49,9$  L (moyenne  $\pm$  ET) en présence de 100 mg de ritonavir, deux fois par jour.

### Biotransformation

Les expériences *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains ont montré que le darunavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le darunavir est fortement métabolisé par le système hépatique du cytochrome CYP et presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. Un essai mené chez des volontaires sains avec du darunavir marqué au carbone 14 a montré que la majorité de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de darunavir associé à du ritonavir était due à la substance active mère. Au moins 3 métabolites oxydatifs du darunavir ont été identifiés chez les humains ; tous ont montré une activité au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir sur le virus VIH de type sauvage.

### Élimination

Après une dose de 400/100 mg de darunavir marqué au carbone 14, associé au ritonavir, environ 79,5 % et 13,9 % de la dose administrée de darunavir marqué au carbone 14 a été retrouvée respectivement dans les selles et les urines. Environ 41,2 % et 7,7 % de la dose administrée de darunavir est restée inchangée respectivement dans les selles et les urines. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir a été d'environ 15 heures lorsqu'il était associé au ritonavir.

La clairance intraveineuse du darunavir seul (150 mg) et en présence d'une faible dose de ritonavir a été respectivement de 32,8 l/h et de 5,9 l/h.

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

Les données pharmacocinétiques de l'association darunavir/ritonavir en deux prises par jour chez 74 patients pédiatriques prétraités, âgés entre 6 et 17 ans et pesant au moins 20 kg, ont montré que les doses de darunavir/ritonavir administrées en fonction du poids ont entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant l'association darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Les données pharmacocinétiques de l'association darunavir/ritonavir en deux prises par jour chez 14 patients pédiatriques prétraités, âgés de 3 à moins de 6 ans et pesant au moins 15 kg à moins de 20 kg, ont montré que les posologies administrées en fonction du poids ont entraîné

une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant l'association darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Les données pharmacocinétiques de l'association darunavir/ritonavir en une prise par jour chez 12 patients pédiatriques naïfs de tout traitement ARV, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg, ont montré que l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour a entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour. Par conséquent, la même posologie en une prise par jour peut être utilisée chez les adolescents prétraités, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir\* et présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de cellules CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/l (voir rubrique 4.2).

\* Mutations associées à une résistance au darunavir : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

Les données pharmacocinétiques de l'association darunavir/ritonavir en une prise par jour chez 10 patients pédiatriques prétraités, âgés de 3 à moins de 6 ans et pesant au moins 14 kg à moins de 20 kg, ont montré que les posologies administrées en fonction du poids ont entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour (voir rubrique 4.2). De plus, les simulations et les modélisations pharmacocinétiques d'expositions au darunavir réalisées chez les patients pédiatriques âgés de 3 à moins de 18 ans ont confirmé que les expositions au darunavir sont similaires à celles observées dans les études cliniques et ont permis d'identifier les posologies de darunavir/ritonavir en une prise par jour à utiliser en fonction du poids chez les patients pédiatriques pesant au moins 15 kg, naïfs de tout traitement ARV ou prétraités, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir\* et présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de cellules CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/l (voir rubrique 4.2).

\* Mutations associées à une résistance au darunavir : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

Les données pharmacocinétiques du darunavir 800 mg co-administré avec du cobicistat 150 mg dans la population pédiatrique ont été étudiées chez 7 adolescents âgés de 12 à 18 ans, pesant au moins 40 kg dans le cadre de l'étude GS-US-216-0128. L'exposition moyenne géométrique ( $ASC_{\tau}$ ) chez les adolescents était similaire pour le darunavir et a augmenté de 19 % pour le cobicistat par rapport aux expositions des adultes ayant reçu du darunavir 800 mg co-administré avec du cobicistat 150 mg dans le cadre de l'étude GS-US-216-0130. La différence observée pour le cobicistat n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente.

	<b>Adultes de l'étude GS-US-216-0130, semaine 24 (référence)<sup>a</sup></b> <b>Moyenne (%CV)</b> <b>GLSM</b>	<b>Adolescents de l'étude GS-US-216-0128, jour 10 (test)<sup>b</sup></b> <b>Moyenne (%CV)</b> <b>GLSM</b>	<b>Ratio GLSM (IC 90 %) (test/référence)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Paramètre PK DRV</b>			
$ASC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)

Paramètre COBI PK			
ASC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Données PK intensives de la semaine 24 de patients ayant reçu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Données PK intensives de jour 10 de patients ayant reçu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 pour ASC<sub>tau</sub> et C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> La concentration avant traitement (0 heure) était utilisée comme substitut pour la concentration à 24 heures dans le but d'estimer l'ASC<sub>tau</sub> et C<sub>tau</sub> dans le cadre de l'étude GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 et N=5 pour le GLSM de C<sub>tau</sub> dans le cadre de l'étude GS-US-216-0130 et de l'étude GS-US-216-0128, respectivement.

#### *Personnes âgées*

L'analyse des données de pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH a montré que le profil pharmacocinétique du darunavir ne varie pas de façon sensible dans la tranche d'âge de 18 à 75 ans évalué chez les patients infectés par le VIH (n = 12, âge ≥ 65) (voir rubrique 4.4). Cependant, les données disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

#### *Sexe*

L'analyse des données de pharmacocinétique de population a montré une exposition au darunavir légèrement supérieure (16,8 %) chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

#### *Insuffisance rénale*

Les résultats d'une étude du bilan massique avec le darunavir marqué au carbone 14, associé au ritonavir, ont montré qu'environ 7,7 % de la dose de darunavir administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

Bien que le darunavir n'ait pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux, l'analyse des données de pharmacocinétique de population a montré que le profil pharmacocinétique du darunavir n'était pas modifié de façon significative chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 60 ml/min, n = 20) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

Le darunavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans le cadre d'une étude évaluant des doses multiples de darunavir, administrées en concomitance avec du ritonavir (600/100 mg), deux fois par jour, il a été montré que les concentrations plasmatiques totales de darunavir chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh, n = 8) et modérée (classe B du score de Child-Pugh, n = 8) étaient comparables à celles observées chez des sujets sains. Cependant, les concentrations de darunavir libre ont été augmentées d'environ 55 % (classe A du score de Child-Pugh) et de 100 % (classe B du score de Child-Pugh). La pertinence clinique de cette augmentation est inconnue ; par conséquent, le darunavir doit être utilisé avec prudence. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du darunavir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

### Grossesse et post-partum

L'exposition au darunavir total et au ritonavir total, après la prise de l'association darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, et l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, dans le cadre d'un traitement antirétroviral, était généralement plus faible au cours de la grossesse que pendant la période du post-partum. Toutefois, pour le darunavir non lié (c.-à-d. actif), les paramètres pharmacocinétiques étaient moins diminués pendant la grossesse que pendant la période du post-partum, en raison d'une augmentation de la fraction non liée du darunavir pendant la grossesse par rapport à la période du post-partum.

<b>Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de l'association darunavir/ritonavir à la posologie de 600/100 mg, deux fois par jour, dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, ainsi que pendant la période du post-partum</b>			
<b>Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)</b>	<b>Deuxième trimestre de grossesse (n = 12)<sup>a</sup></b>	<b>Troisième trimestre de grossesse (n = 12)</b>	<b>Période du post-partum (6 à 12 semaines) (n = 12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
ASC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216
<sup>a</sup> n = 11 pour ASC <sub>12h</sub>			
<b>Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de l'association darunavir/ritonavir à la posologie de 800/100 mg, une fois par jour, dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, ainsi que pendant la période du post-partum</b>			
<b>Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)</b>	<b>Deuxième trimestre de grossesse (n = 17)</b>	<b>Troisième trimestre de grossesse (n = 15)</b>	<b>Période du post-partum (6 à 12 semaines) (n = 16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
ASC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Chez les femmes recevant l'association darunavir/ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>12h</sub> et de la C<sub>min</sub> du darunavir total étaient respectivement 28 %, 26 % et 26 % plus basses par rapport à la période du post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>12h</sub> et de la C<sub>min</sub> au darunavir total étaient respectivement 18 %, 16 % plus basses et 2 % plus élevées par rapport à la période post-partum.

Chez les femmes recevant l'association darunavir/ritonavir 800/100 mg, une fois par jour, pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> du darunavir total étaient respectivement 33 %, 31 % et 30 % plus basses par rapport à la période du post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> du darunavir total étaient respectivement 29 %, 32 % et 50 % plus basses par rapport à la période post-partum. Le traitement par l'association darunavir/cobicistat 800/150 mg, une fois par jour, au cours de la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir. Chez les femmes recevant l'association darunavir/cobicistat pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> du darunavir total étaient respectivement 49 %, 56 % et 92 % plus basses par rapport à la période du post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> du darunavir total étaient respectivement 37 %, 50 % et 89 % plus basses par rapport à la période

post-partum. La fraction libre était également considérablement réduite, avec notamment des réductions d'environ 90 % de la  $C_{min}$ . La principale cause de ces faibles expositions est une réduction importante de l'exposition au cobicistat résultant de l'induction enzymatique associée à la grossesse (voir ci-après).

<b>Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum</b>			
<b>Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)</b>	<b>Deuxième trimestre de grossesse (n = 7)</b>	<b>Troisième trimestre de grossesse (n = 6)</b>	<b>Période du post-partum (6 à 12 semaines) (n = 6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
ASC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

L'exposition au cobicistat était plus faible pendant la grossesse, ce qui pourrait conduire à un effet potentialisateur du darunavir suboptimal. Au cours du deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs de la  $C_{max}$ , de l'ASC<sub>24h</sub> et de la  $C_{min}$  en cobicistat étaient respectivement 50 %, 63 % et 83 % plus basses par rapport à la période post-partum. Au cours du troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la  $C_{max}$ , de l'ASC<sub>24h</sub> et de la  $C_{min}$  en cobicistat étaient respectivement 27 %, 49 % et 83 % plus basses par rapport à la période post-partum.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études de toxicologie chez l'animal ont été menées à des expositions allant jusqu'aux niveaux d'exposition cliniques avec le darunavir seul chez les souris, les rats et les chiens et en association avec le ritonavir chez les rats et les chiens.

Dans les études de toxicologie à dose répétée menées chez les souris, les rats et les chiens, les effets du traitement par darunavir ont été limités. Chez les rongeurs, les organes cibles identifiés ont été le système hématopoïétique, le système de la coagulation sanguine, le foie et la thyroïde. Une diminution variable mais limitée des paramètres liés aux globules rouges a été observée ainsi qu'une augmentation du temps de céphaline activée.

Des modifications ont été observées au niveau du foie (hypertrophie hépatocytaire, vacuolisation, augmentation des enzymes hépatiques) et de la thyroïde (hypertrophie folliculaire). Chez le rat, l'association darunavir/ritonavir a entraîné une faible augmentation de l'effet sur les paramètres érythrocytaires, le foie et la thyroïde et une augmentation de l'incidence de fibroses des îlots de Langerhans pancréatiques (chez les rats mâles uniquement) comparé au traitement par le darunavir seul. Chez le chien, aucune toxicité majeure ni aucun organe cible n'ont été identifiés à des doses correspondant à des expositions allant jusqu'aux niveaux d'exposition clinique à la dose recommandée.

Dans une étude menée chez les rats, le nombre de corps lutéaux et d'implantations a diminué en présence de maternotoxicité. Sinon, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec des doses de darunavir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et des niveaux d'exposition inférieurs (ASC diminuée de 0,5 fois) à ceux observés à la dose recommandée cliniquement chez les humains. Jusqu'à des doses similaires, il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le darunavir administré seul chez les rats et les lapins ni chez les souris traitées en association avec le ritonavir. Les niveaux d'exposition étaient plus bas que ceux observés à la dose recommandée chez les humains. Dans une étude de développement prénatal et postnatal chez les rats, le darunavir administré avec ou sans ritonavir a entraîné

une diminution transitoire de la prise de poids de la progéniture pendant la période de pré-sevrage et un faible retard dans l'ouverture des yeux et des oreilles. Le darunavir, administré en concomitance avec du ritonavir, a entraîné une diminution du nombre des rats qui ont montré une réaction brusque au 15<sup>e</sup> jour de l'allaitement, et a entraîné une diminution de la survie des rats pendant l'allaitement. Ces effets peuvent être secondaires à l'exposition des rats à la substance active par le lait et/ou une toxicité maternelle. Aucune fonction post-sevrage n'a été affectée par le darunavir administré seul ou en association avec du ritonavir. Chez les jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, une augmentation de la mortalité a été observée, avec des convulsions chez certains animaux. L'exposition dans le plasma, le foie et le cerveau a été considérablement plus élevée que chez les rats adultes, après une utilisation de doses comparables en mg/kg, entre l'âge de 5 et 11 jours. Après l'âge de 23 jours, l'exposition a été comparable à celle des rats adultes. L'augmentation de l'exposition a été probablement due en partie à l'immaturité des enzymes jouant un rôle dans le métabolisme chez les jeunes animaux. Aucune mortalité liée au traitement n'a été notée chez les jeunes rats recevant la posologie de 1 000 mg/kg (dose unique) à l'âge de 26 jours, ou la posologie de 500 mg/kg (dose répétée) entre l'âge de 23 et 50 jours, et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez les rats adultes.

En raison des incertitudes concernant la vitesse de développement de la barrière hématoencéphalique et des enzymes hépatiques chez les humains, le darunavir, administré en concomitance avec une faible dose de ritonavir, ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Le risque carcinogène du darunavir a été évalué chez la souris et le rat par gavage oral sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Des doses journalières de 150, 450 et 1 000 mg/kg ont été administrées aux souris et des doses de 50, 150 et 500 mg/kg ont été administrées aux rats. Des augmentations dose-dépendantes de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires ont été observées chez les mâles et les femelles des deux espèces. Des adénomes folliculaires thyroïdiens ont été observés chez les rats mâles. L'administration de darunavir n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative de l'incidence de tout autre néoplasme bénin ou malin chez les souris ou les rats. Les tumeurs hépatocellulaires et thyroïdiennes observées chez les rongeurs ont une pertinence limitée pour les humains. L'administration répétée de darunavir chez les rats a entraîné une induction enzymatique hépatique microsomale et une augmentation de l'élimination hormonale thyroïdienne, prédisposant les rats (mais pas les humains) à des néoplasmes thyroïdiens. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) au darunavir ont été entre 0,4 et 0,7 fois (chez les souris) et entre 0,7 et 1 fois (chez les rats) plus importantes que celles observées chez les humains, aux doses thérapeutiques recommandées.

Après avoir administré du darunavir pendant 2 ans à des niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à ceux observés chez les humains, des perturbations rénales ont été observées chez les souris (néphrose) et les rats (néphropathie chronique progressive).

Le darunavir ne s'est pas révélé mutagène sur une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo, dont le test d'Ames (mutation bactérienne inverse), le test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains et le test in vivo du micronoyau chez les souris.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé :  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Crospovidone (type A) (E 1202)

Silice colloïdale anhydre (E 551)  
Stéarate de magnésium (E 470b)

Pelliculage du comprimé :  
Alcool polyvinylique (E 1203)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol (3350) (E 1521)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

Plaquette : 2 ans

Flacon : 30 mois

Durée de conservation après la première ouverture du flacon : 6 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Plaquette:

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

Flacon:

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Conditions de conservation après la première ouverture du flacon :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

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

Les comprimés pelliculés sont emballés dans des flacons en PEHD se fermant à l'aide d'un bouchon en polypropylène (PP), doté d'une sécurité enfants, dans des plaquettes perforées en aluminium – PVC/PE/PVDC, ou dans des plaquettes unitaires en aluminium perforées – PVC/PE/PVDC pour délivrance à l'unité.

Présentation :

Flacon: 30, 60 (2 x 30), 90 (3 x 30), 120 (4 x 30), 240 (8 x 30) comprimés pelliculés

Plaquette: 10, 30, 60, 90, 120 comprimés pelliculés

Plaquette unitaire : 30 x 1 comprimé pelliculé

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

Plaquette: BE509084

Flacon: BE509093

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

Date de première autorisation: 17 mei 2017

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 05/2023.