

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPREZISTA®

comprimés de darunavir à 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg

(sous forme d'éthanolate de darunavir)

Inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de préparation :
27 juillet 2006

Date de révision :
28 septembre 2012

www.janssen.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 154695

© JANSSEN Inc. 2012

Marques de commerce utilisées sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	33
SURDOSAGE	35
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	39
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
ESSAIS CLINIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	58
MICROBIOLOGIE.....	66
TOXICOLOGIE	72
RÉFÉRENCES	74
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	75

Pr **PREZISTA**[®]

comprimés de darunavir à 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg

(sous forme d'éthanolate de darunavir)

Inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants*
Orale	Comprimé, 75 mg	Aucun
Orale	Comprimé, 150 mg	Aucun
Orale	Comprimé, 400 mg	Aucun
Orale	Comprimé, 600 mg	Aucun
Orale	Comprimé, 800 mg	Aucun

*Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour une liste complète.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PREZISTA[®] (darunavir), co-administré avec 100 mg de ritonavir et d'autres agents antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection au VIH.

Pour une description des données cliniques à l'appui de cette indication, voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*.

Pédiatrie (6 à < 18 ans)

PREZISTA[®], co-administré avec du ritonavir à faible dose et d'autres agents antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection au VIH chez les patients pédiatriques de 6 ans ou plus ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Cette indication repose sur les analyses des taux plasmatiques de l'ARN du VIH et des cellules CD4+ pendant 24 semaines dans le cadre d'une étude ouverte de phase II actuellement en cours chez des patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans ayant déjà reçu un traitement antirétroviral.

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques sur PREZISTA[®] n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'ils répondaient au traitement différemment des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi de PREZISTA[®] chez des patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la

fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie ou de pharmacothérapie concomitantes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

CONTRE-INDICATIONS

PREZISTA[®] (darunavir) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

PREZISTA[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C).

L'administration de PREZISTA[®]/rtv est contre-indiquée en concomitance avec des médicaments dont la clairance dépend en grande partie du système CYP3A4 et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves ou menaçant le pronostic vital (agents à index thérapeutique étroit). Ces médicaments sont énumérés dans le tableau 1 (voir également **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**, Tableau 8).

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec PREZISTA[®]/rtv	
Classe de médicaments	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec PREZISTA[®]/rtv
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1	alfuzosine
Antiarythmiques	amiodarone, bépridil ¹ , lidocaïne (systémique), quinidine
Antihistaminiques	astémizole ¹ , terfénadine ¹
Antimycobactériens	rifampicine
Dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine
Agents de motilité gastro-intestinale	cisapride ¹
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine
Agents neuroleptiques	pimozide
Inhibiteurs de la PDE-5	sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)
Agents sédatifs/hypnotiques	midazolam, triazolam
¹ Le bépridil, l'astémizole, la terfénadine et le cisapride ne sont plus commercialisés au Canada.	

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PREZISTA[®] (darunavir) doit être administré avec du ritonavir à faible dose pour assurer son effet thérapeutique (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Interactions médicament-médicament**, Tableau 26; **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Si on ne co-administre pas PREZISTA[®] avec du ritonavir, on obtiendra des taux plasmatiques réduits de PREZISTA[®] qui ne suffiront peut-être pas à produire l'effet antiviral désiré. On doit en aviser les patients. Pour plus de détails sur les précautions à prendre, on se reportera à la monographie du ritonavir.

PREZISTA[®] n'est pas un traitement définitif de l'infection au VIH-1 ou du sida. Les patients recevant le darunavir ou toute autre thérapie antirétrovirale peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection au VIH-1.

On n'a pas établi que le traitement par PREZISTA[®] réduit le risque de transmission du VIH-1 à d'autres personnes.

Carcinogénèse et mutagénèse

Le potentiel carcinogène du darunavir a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat pendant une période allant jusqu'à 104 semaines. Des augmentations dose-dépendantes de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires ont été observées chez les mâles et les femelles des deux espèces, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat mâle. Ces résultats sont considérés comme peu pertinents pour les êtres humains. D'après les mesures d'ASC, l'exposition au darunavir aux doses étudiées a été inférieure ou approximativement équivalente à l'exposition chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée (voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagénèse*).

Le darunavir ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique lors d'une série de tests *in vitro* et *in vivo* comprenant le test de mutation inverse bactérienne (Ames), le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris (voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagénèse*).

Endocrinien/métabolique

Diabète sucré/hyperglycémie

On a signalé le développement d'un diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré existant et une hyperglycémie pendant la période de surveillance en postcommercialisation chez des patients infectés par le VIH et traités par inhibiteurs de la protéase (IP). Certains patients ont dû commencer à recevoir de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux ou ajuster la dose de ces agents afin de traiter ces effets. Certains sujets ont développé une acidocétose diabétique. L'hyperglycémie a persisté chez certains des patients qui ont arrêté de prendre les IP. Comme ces incidents ont été signalés volontairement dans le cadre de la pratique clinique, on ne peut pas faire d'estimation de la fréquence de ces événements et on n'a pas établi de rapport causal entre le traitement par IP et ces événements.

Distribution de tissus adipeux

La redistribution/accumulation de tissus adipeux, avec obésité centrale, empâtement de la nuque et du cou (cou de bison), fonte musculaire périphérique, fonte musculaire faciale, développement des glandes mammaires ou aspect cushingoïde, a été observée chez les patients recevant des antirétroviraux. On ignore actuellement le mécanisme et les conséquences à long terme de ces effets. On n'a pas établi de rapport causal.

Hématologique

Une augmentation des saignements, incluant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, a été signalée chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, un facteur VIII additionnel a été administré. Dans plus de la moitié des cas signalés, le traitement par inhibiteurs de la protéase a été poursuivi ou réintroduit. On n'a pas établi de rapport causal entre le traitement par inhibiteur de la protéase et ces événements; cependant, la fréquence des épisodes de saignements doit être étroitement surveillée chez les patients sous PREZISTA[®]/rtv.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Dysfonction hépatique

PREZISTA[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les patients ayant une atteinte hépatique légère ou modérée (Child-Pugh de classe A ou B respectivement) doivent être étroitement surveillés.

Les patients présentant une hépatite chronique B ou C et traités avec un traitement antirétroviral combiné ont un risque accru d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement mortels. Chez ces patients co-infectés par une hépatite B ou C, peu de données sont actuellement disponibles sur l'utilisation de PREZISTA[®] en association avec du ritonavir à faible dose.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatite d'origine médicamenteuse (p. ex. hépatite aiguë, hépatite cytolytique) ont été signalés lors de l'utilisation de PREZISTA[®]/rtv. Dans le cadre du programme de développement clinique (n = 3 063), des cas d'hépatite ont été signalés chez 0,5 % des patients recevant un traitement d'association comprenant PREZISTA[®]/rtv.

En période de postcommercialisation ont été signalés des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, mortels pour certains. Ils sont en général survenus chez des patients porteurs d'une maladie VIH avancée et prenant de multiples médicaments en concomitance, ou présentant des comorbidités dont une co-infection de type hépatite B ou C, et/ou développant un syndrome de reconstitution immunitaire. On n'a pas établi de relation causale avec le traitement par PREZISTA[®]/rtv.

Les patients présentant une dysfonction hépatique préexistante, dont une hépatite chronique B ou C, sont plus fréquemment atteints d'anomalies de la fonction hépatique pendant un traitement antirétroviral combiné. Un suivi approprié est nécessaire avant d'instaurer le traitement par PREZISTA[®]/rtv et une surveillance renforcée doit être envisagée chez les patients qui présentent au départ une élévation des taux de transaminases, une hépatite B ou C active ou une affection hépatique sous-jacente, surtout pendant quelques mois au début du traitement avec PREZISTA[®]/rtv. Des signes de dysfonction hépatique nouvelle ou d'aggravation d'une dysfonction hépatique existante (y compris une élévation cliniquement importante des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, sensibilité du foie au toucher ou hépatomégalie) chez des patients sous PREZISTA[®]/rtv devraient amener le prescripteur à envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Pour en savoir plus sur la pharmacocinétique de doses multiples de darunavir chez les patients présentant une atteinte hépatique, voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Pancréatique

Des cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par PREZISTA[®]/rtv, notamment chez ceux qui avaient développé une augmentation marquée du taux de triglycérides. Bien qu'une relation de cause à effet avec PREZISTA[®] n'ait pas été établie, une élévation marquée des triglycérides est un facteur de risque de développement d'une pancréatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévations lipidiques**). Les patients présentant une maladie au VIH avancée peuvent être à risque d'élévation des triglycérides et de pancréatite, et les patients ayant des antécédents de pancréatite peuvent avoir un risque accru de récurrence pendant le traitement par PREZISTA[®]/rtv.

Immunitaire

Syndrome de reconstitution immunitaire

Pendant la phase initiale de traitement, les patients répondant au traitement antirétroviral peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections opportunistes torpides ou résiduelles (comme les infections au complexe Mycobacterium avium (CMA) ou au cytomégalovirus (CMV), la pneumonie à Pneumocystis carinii (PPC) ou la tuberculose) qui peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Élévations lipidiques

Le traitement par PREZISTA[®] a entraîné dans certains cas une augmentation des concentrations de cholestérol total et de triglycérides. Une évaluation des triglycérides et du cholestérol devrait être réalisée avant d'instaurer un traitement par PREZISTA[®] et à intervalles réguliers au cours du traitement. Les désordres lipidiques devraient être pris en charge en fonction du tableau clinique. Se reporter aux tableaux 8 et 9 pour des informations complémentaires sur les interactions médicamenteuses potentielles entre PREZISTA[®] et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Rénal

Dysfonction rénale

L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'étaient pas affectés de façon significative chez les patients infectés par le VIH présentant une atteinte rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min, n = 20). On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour les patients infectés par le VIH-1 atteints d'insuffisance rénale sévère ou de néphropathie au stade terminal. Toutefois, comme la clairance du darunavir par voie rénale est limitée, on ne s'attend pas à une baisse de la clairance totale de l'organisme chez les insuffisants rénaux. Le darunavir et le ritonavir se lient en grande partie aux protéines plasmatiques et il est donc peu probable qu'ils soient éliminés en proportion importante par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

Sensibilité

Le darunavir renferme une fraction sulfamide. On doit utiliser PREZISTA[®] avec prudence chez les patients présentant une allergie connue aux sulfamides. On ignore le risque de sensibilité croisée entre les médicaments de la classe des sulfamides et le darunavir. Dans des études cliniques sur l'association darunavir/ritonavir, l'incidence et la sévérité des éruptions cutanées étaient similaires chez les patients avec et sans antécédents d'allergie aux sulfamides.

Réactions cutanées graves

Dans le cadre du programme de développement clinique (n = 3 063), des réactions cutanées graves pouvant être accompagnées d'une fièvre et/ou d'une élévation des transaminases ont été rapportées chez 0,4 % des patients. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (< 0,1 %) ont été rapportés. Après la commercialisation du produit, des cas de nécrolyse épidermique toxique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés très rarement (< 0,01 %). Si des signes ou des symptômes de réactions cutanées graves se développent, il faut arrêter immédiatement le traitement par PREZISTA[®]. Ces signes peuvent comprendre parmi d'autres : éruption cutanée grave ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie.

Des éruptions cutanées (de tous grades indépendamment du rapport causal) se sont développées chez 10,3 % des patients traités par PREZISTA[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il s'agissait en général d'éruptions de sévérité légère à modérée, souvent apparues dans les quatre premières semaines de traitement et résolues pendant la continuation du traitement. Le taux d'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées chez les patients recevant PREZISTA[®]/rtv a été de 0,5 %.

Le darunavir renferme une fraction sulfamide. On doit utiliser PREZISTA[®] avec prudence chez les patients présentant une allergie connue aux sulfamides. Dans des études cliniques sur PREZISTA[®]/rtv, l'incidence et la sévérité des éruptions cutanées étaient similaires chez les patients avec et sans antécédents d'allergie aux sulfamides.

Des éruptions cutanées sont survenues plus fréquemment chez des patients déjà traités recevant un traitement combinant PREZISTA[®]/rtv + raltégravir par comparaison aux patients recevant du PREZISTA[®] sans raltégravir ou du raltégravir sans PREZISTA[®]/rtv. Cependant, le taux de survenue des éruptions cutanées considérées comme étant liées au médicament était similaire dans les trois groupes. Ces éruptions étaient de sévérité légère à modérée et n'ont pas entraîné de modification thérapeutique ou d'arrêt du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études pertinentes et bien contrôlées sur le darunavir utilisé chez les femmes enceintes. Les études animales n'ont pas indiqué de toxicité sur le développement ni d'effet sur la fonction reproductive ou la fertilité. Cependant, en raison d'une biodisponibilité limitée ou de

contraintes posologiques, les expositions obtenues chez les animaux (d'après l'ASC) ne représentaient que 50 % (souris et rat) et 5 % (lapin) de celles obtenues chez l'être humain à la dose clinique recommandée avec potentialisation par le ritonavir (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Reproduction et développement**).

On ne doit utiliser PREZISTA[®] pendant la grossesse que si l'avantage possible justifie le risque potentiel.

Registre des grossesses sous traitement antirétroviral : *Un registre appelé Antiretroviral Pregnancy Registry a été établi pour surveiller l'évolution de la mère et du fœtus lors de grossesses chez des femmes exposées à PREZISTA[®]. Nous encourageons les médecins à enregistrer leurs patientes en composant le 1-800-258-4263.*

Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH ne doivent pas allaiter pour éviter le risque de transmission postnatale du VIH. On ignore si le darunavir est excrété dans le lait maternel. Les études réalisées chez les rates ont montré que le darunavir était excrété dans le lait de rates allaitantes et qu'à dose élevée (1 000 mg/kg/jour) une toxicité s'était manifestée. En raison du risque de transmission du VIH et du risque d'événements indésirables graves chez les nourrissons, on doit aviser les mères de ne pas allaiter leur enfant si elles reçoivent PREZISTA[®] (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Reproduction et développement**).

Pédiatrie (< 6 ans)

La pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de PREZISTA[®] n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 3 à < 6 ans ayant déjà reçu un traitement antirétroviral.

PREZISTA[®] ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de trois ans en raison de la toxicité et la mortalité observées chez de jeunes rats ayant reçu du darunavir (de 20 mg/kg à 1 000 mg/kg) jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Pédiatrie et TOXICOLOGIE, Reproduction et développement**).

Patients pédiatriques n'ayant jamais été traités par un antirétroviral

La pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de PREZISTA[®] n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques n'ayant jamais été traités par un antirétroviral.

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques sur PREZISTA[®] n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'ils répondaient au traitement différemment des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi de PREZISTA[®] chez des patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie ou de pharmacothérapie concomitantes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Pendant le programme de développement clinique (n = 3 063), 65,9 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable médicamenteux (EIM). L'exposition totale moyenne des patients était de 57,5 semaines. Les EIM les plus fréquents ont été la diarrhée (23,7 %), les nausées (14,9 %), les céphalées (13,8 %) et l'éruption cutanée (10,3 %). La majorité d'entre eux ont été de sévérité légère ou modérée. L'incidence globale des EIM de grades 3 et 4 a été de 15,1 %. Les EIM les plus fréquents de grades 3 ou 4 ont été la diarrhée (1,3 %) ou des anomalies de laboratoire : enzymes hépatiques augmentées (3,4 %), hypertriglycéridémie (2,9 %), enzymes pancréatiques augmentées (2,7 %) et hypercholestérolémie (1,4 %). L'abandon du traitement en raison d'EIM a été rare (2,5 %). Les EIM ayant entraîné le plus fréquemment l'abandon du traitement ont été les suivants : éruption cutanée (0,5 %), enzymes hépatiques augmentées (0,6 %), diarrhée (0,3 %) et nausées (0,3 %).

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Patients adultes n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux

L'évaluation de l'innocuité est fondée sur l'ensemble des données sur l'innocuité provenant de l'essai de phase III TMC114-C211, randomisé et contrôlé sans insu, qui a comparé PREZISTA®/rtv à 800/100 mg une fois par jour au lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par un antirétroviral. L'exposition totale moyenne en semaines, chez les patients du groupe ayant reçu PREZISTA®/rtv à 800/100 mg die et chez ceux du groupe ayant reçu le lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour était respectivement de 162,5 et de 153,5.

L'abandon du traitement en raison d'événements indésirables ou d'événements liés au VIH s'est élevé à 4,7 % des patients appartenant au groupe PREZISTA®/rtv et à 12,7 % des patients du groupe LPV/rtv.

La majorité des effets indésirables médicamenteux signalés pendant le traitement par PREZISTA®/rtv à 800/100 mg die étaient de sévérité légère. Les effets indésirables les plus fréquents avec PREZISTA®/rtv à 800/100 mg die (≥ 5 %) de sévérité au moins modérée (\geq grade 2) étaient la diarrhée, les céphalées et la douleur abdominale.

Les effets indésirables de PREZISTA®/rtv à 800/100 mg die d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables[‡] d'intensité au moins modérée (≥ grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux qui ont reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die		
	Étude randomisée TMC114-C211 (jusqu'à 192 semaines)	
Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die + TDF/FTC n = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	5,8 %	6,1 %
Diarrhée	8,7 %	15,9 %
Nausées	4,1 %	3,8 %
Vomissements	2,0 %	3,5 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	1,5 %	0,9 %
Affections du système nerveux		
Céphalées	6,7 %	5,5 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	1,2 %	0,9 %
Éruptions cutanées	6,1 %	6,6 %
Urticaires [†]	1,2 %	0,6 %
n = nombre total de patients par groupe de traitement TDF = fumarate de ténofovir disoproxil FTC = emtricitabine [‡] À l'exclusion des anomalies de laboratoire signalées comme effets indésirables médicamenteux [†] Effet indésirable médicamenteux également décelé à partir des données recueillies après la commercialisation		

Effets indésirables moins fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les événements indésirables apparus chez moins de 1 % des patients recevant PREZISTA[®]/rtv et considérés comme au moins possiblement liés au traitement et d'une sévérité au moins modérée sont énumérés ci-dessous par système organique :

Affections gastro-intestinales : pancréatite aiguë, dyspepsie, flatulence

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, fatigue

Affections hépatobiliaires : hépatite aiguë

Affections du système immunitaire : hypersensibilité[‡] (médicamenteuse), syndrome de reconstitution immunitaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, ostéonécrose

Affections psychiatriques : rêves anormaux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème[‡], lipodystrophie (lipohypertrophie, lipodystrophie et lipoatrophie), prurit, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire[‡]

‡ Effet indésirable identifié également après la commercialisation du produit.

Résultats anormaux en hématologie et en biochimie clinique

Les pourcentages de patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux, qui ont été traités par PREZISTA®/rtv à 800/100 mg die et qui présentent des anomalies de laboratoire de grade 2 à 4 considérées comme des effets indésirables, sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux			
		Étude randomisée TMC114-C211 (jusqu'à 192 semaines)	
Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	PREZISTA®/rtv 800/100 mg die + TDF/FTC n = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Biochimie			
Alanine aminotransférase			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	8,8 %	9,4 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	2,9 %	3,5 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0,9 %	2,9 %
Aspartate aminotransférase			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	7,3 %	9,9 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	4,4 %	2,3 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	1,2 %	2,6 %
Phosphatase alcaline			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	1,5 %	1,5 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	0 %	0,6 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0 %	0 %
Hyperbilirubinémie			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,5 x LSN	0,9 %	4,4 %
Grade 3	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	0,3 %	0,6 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0 %	0 %
Triglycérides			
Grade 2	5,65 à 8,48 mmol/l 500 à 750 mg/dl	2,6 %	9,9 %
Grade 3	8,49 à 13,56 mmol/l 751 à 1 200 mg/dl	1,8 %	5,0 %
Grade 4	> 13,56 mmol/l > 1 200 mg/dl	1,5 %	1,2 %
Cholestérol total†			
Grade 2	6,20 à 7,77 mmol/l 240 à 300 mg/dl	22,9 %	27,1 %
Grade 3	> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	1,5 %	5,5 %
Cholestérol LDL†			
Grade 2	4,13 à 4,90 mmol/l 160 à 190 mg/dl	14,1 %	12,3 %
Grade 3	≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	8,8 %	6,1 %

Tableau 3 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux			
		Étude randomisée TMC114-C211 (jusqu'à 192 semaines)	
Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die + TDF/FTC n = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Glycémie élevée			
Grade 2	6,95 à 13,88 mmol/l 126 à 250 mg/dl	10,8 %	9,6 %
Grade 3	13,89 à 27,75 mmol/l 251 à 500 mg/dl	1,2 %	0,3 %
Grade 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	0 %	0 %
Lipase pancréatique			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 3,0 x LSN	2,6 %	1,7 %
Grade 3	> 3,0 à ≤ 5,0 x LSN	0,6 %	1,2 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0 %	0,9 %
Amylase pancréatique			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,0 x LSN	4,7 %	2,3 %
Grade 3	> 2,0 à ≤ 5,0 x LSN	4,7 %	4,1 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0 %	0,9 %
n = nombre total de patients par groupe de traitement TDF = fumarate de ténofovir disoproxil FTC = emtricitabine † Les données sur le grade 4 ne sont pas applicables à l'échelle de la <i>DIVISION of AIDS</i> (NIH).			

Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

L'évaluation de l'innocuité est fondée sur l'ensemble des données sur l'innocuité provenant de l'essai de phase III TMC114-C214, randomisé et contrôlé sans insu, qui a comparé PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. avec le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. chez des patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral. L'exposition totale moyenne était de 80,7 semaines chez les patients ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et de 76,4 semaines chez ceux ayant reçu le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d.

L'abandon du traitement en raison d'événements indésirables ou d'événements liés au VIH s'est élevé à 7,7 % des patients appartenant au groupe PREZISTA[®]/rtv et à 8,1 % des patients du groupe LPV/rtv.

La majorité des effets indésirables médicamenteux signalés pendant le traitement par PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. était de sévérité légère. Les effets indésirables les plus fréquents de PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. (≥ 5 %) d'intensité au moins modérée (≥ grade 2) étaient les suivants : diarrhée, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, nausées, douleur abdominale, vomissements, lipodystrophie, enzymes hépatiques augmentées et éruption cutanée.

Le tableau 4 présente les effets indésirables médicamenteux d'intensité au moins modérée (≥ grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 recevant PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et ayant déjà été traités par des antirétroviraux.

Tableau 4 : Effets indésirables[†] d'intensité au moins modérée (≥ grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 et déjà traités par des antirétroviraux qui ont reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d.		
	Étude randomisée TMC114-C214 (jusqu'à 96 semaines)	
Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 298	lopinavir/rtv 400/100 mg b.i.d. + TBO n = 297
Affections gastro-intestinales		
Distension abdominale	2,0 %	0,3 %
Douleur abdominale	5,7 %	2,7 %
Diarrhée	14,4 %	19,9 %
Dyspepsie	2,0 %	1,0 %
Nausées	7,0 %	6,4 %
Vomissements	5,4 %	2,7 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	3,0 %	1,0 %
Fatigue	1,3 %	1,3 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	1,7 %	2,0 %
Diabète sucré	1,7 %	0,3 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	1,0 %	0,7 %
Affections du système nerveux		
Céphalées	2,7 %	3,0 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Lipodystrophie (lipohypertrophie, lipodystrophie et lipoatrophie)	5,4 %	4,4 %
Prurit	1,0 %	1,0 %
Éruptions cutanées	7,0 %	3,0 %
n = nombre total de patients par groupe de traitement TBO = traitement de base optimisé [†] À l'exclusion des anomalies de laboratoire signalées comme effets indésirables médicamenteux		

Effets indésirables moins fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les événements indésirables apparus chez moins de 1 % des patients recevant PREZISTA[®]/rtv et considérés comme au moins possiblement liés au traitement et d'une sévérité au moins modérée sont énumérés ci-dessous par système organique :

Affections gastro-intestinales : pancréatite aiguë, flatulence

Affections du système immunitaire : syndrome de reconstitution immunitaire

Affections psychiatriques : rêves anormaux

Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire[‡]

[‡] Effet indésirable identifié également après la commercialisation du produit.

Des données supplémentaires sur l'innocuité ont été obtenues dans le cadre de l'essai TMC114-C229 randomisé et contrôlé sans insu, qui a comparé PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die à PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. chez des patients infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et dont le test de résistance génotypique au moment de la sélection n'a révélé aucune mutation de résistance au darunavir. Les effets indésirables médicamenteux d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients traités par PREZISTA[®] sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables[†] d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et sans mutations associées à une résistance au darunavir qui ont reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg une fois par jour et PREZISTA[®]/rtv à 600/100 b.i.d.		
	Étude randomisée TMC114-C229 Semaine 48	
Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg une fois par jour + TBO[#] n = 294	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO[#] n = 296
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	3,1 %	2,4 %
Diarrhée	5,8 %	5,4 %
Dyspepsie	0,3 %	1,4 %
Nausées	4,8 %	5,1 %
Vomissements	3,4 %	5,4 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	0,3 %	1,4 %
Diabète sucré	0,3 %	1,0 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	0,7 %	1,4 %
Affections du système nerveux		
Céphalées	3,4 %	4,4 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruptions cutanées	2,0 %	0,3 %
n = nombre total de patients par groupe de traitement		
# TBO = traitement de base optimisé		
† À l'exclusion des anomalies de laboratoire signalées comme effets indésirables médicamenteux		

Effets indésirables moins fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les événements indésirables apparus chez moins de 1 % des patients recevant PREZISTA[®]/rtv et considérés comme au moins possiblement liés au traitement et d'une sévérité au moins modérée sont énumérés ci-dessous par système organique :

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, flatulence

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, fatigue

Affections hépatobiliaires : hépatite aiguë

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème, lipodystrophie, prurit, urticaire[‡]

[‡] Effet indésirable identifié également après la commercialisation du produit.

Résultats anormaux en hématologie et en biochimie clinique

Le tableau 6 présente les pourcentages de patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités par des antirétroviraux et traités par PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. qui ont présenté des anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 considérées comme effets indésirables.

Tableau 6 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et déjà traités par des antirétroviraux			
Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	Étude randomisée TMC114-C214 (jusqu'à 96 semaines)	
		PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 298	lopinavir/rtv 400/100 mg b.i.d. + TBO n = 297
Biochimie			
Alanine aminotransférase			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	6,9 %	4,8 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	2,4 %	2,4 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	1,0 %	1,7 %
Aspartate aminotransférase			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	5,5 %	6,2 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	2,4 %	1,7 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0,7 %	1,7 %
Phosphatase alcaline			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	0,3 %	0 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	0,3 %	0,3 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0 %	0 %
Hyperbilirubinémie			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,5 x LSN	0,3 %	1,7 %
Grade 3	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	0,3 %	0,3 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0,3 %	0 %
Triglycérides			
Grade 2	5,65 à 8,48 mmol/l 500 à 750 mg/dl	10,4 %	11,4 %
Grade 3	8,49 à 13,56 mmol/l 751 à 1 200 mg/dl	6,9 %	9,7 %
Grade 4	> 13,56 mmol/l > 1 200 mg/dl	3,1 %	6,2 %
Cholestérol total [†]			
Grade 2	6,20 à 7,77 mmol/l 240 à 300 mg/dl	24,9 %	23,2 %
Grade 3	> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	9,7 %	13,5 %
Cholestérol LDL [†]			
Grade 2	4,13 à 4,90 mmol/l 160 à 190 mg/dl	14,4 %	13,5 %
Grade 3	≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	7,7 %	9,3 %
Glycémie élevée			
Grade 2	6,95 à 13,88 mmol/l 126 à 250 mg/dl	10,0 %	11,4 %
Grade 3	13,89 à 27,75 mmol/l 251 à 500 mg/dl	1,4 %	0,3 %

Tableau 6 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et déjà traités par des antirétroviraux			
		Étude randomisée TMC114-C214 (jusqu'à 96 semaines)	
Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 298	lopinavir/rtv 400/100 mg b.i.d. + TBO n = 297
Grade 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	0,3 %	0 %
Lipase pancréatique			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 3,0 x LSN	2,8 %	3,5 %
Grade 3	> 3,0 à ≤ 5,0 x LSN	2,1 %	0,3 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0,3 %	0 %
Amylase pancréatique			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,0 x LSN	6,2 %	7,3 %
Grade 3	> 2,0 à ≤ 5,0 x LSN	6,6 %	2,8 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0 %	0 %
n = nombre total de patients par groupe de traitement TBO = traitement de base optimisé † Les données sur le grade 4 ne sont pas applicables à l'échelle de la <i>DIVISION of AIDS</i> (NIH).			

Dans le cadre de l'étude TMC114-C214, il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes entre les profils d'innocuité du darunavir/ritonavir et du lopinavir/ritonavir, à l'exception d'une incidence réduite de diarrhée et d'élévations de triglycérides de grades 3 ou 4 et d'une incidence plus élevée d'événements indésirables liés aux éruptions cutanées avec le darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. par rapport au lopinavir/ritonavir à 400/100 b.i.d.

Le tableau 7 présente les pourcentages de patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités par des antirétroviraux, ne présentant pas de mutation de résistance au darunavir et traités par PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg une fois par jour et par PREZISTA[®]/rtv à 600/100 b.i.d. qui ont obtenu des résultats anormaux de grades 2 à 4 aux analyses de laboratoire considérés comme effets indésirables.

Tableau 7 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux et ne présentant pas de mutation associée à une résistance			
		Étude randomisée TMC114-C229 (48 semaines)	
Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg une fois par jour + TBO[#] n = 294	PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. + TBO[#] n = 296
Biochimie			
Alanine Transaminase			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	1,7 %	2,5 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	0 %	0,7 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0 %	0,4 %
Aspartate aminotransférase			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	1,4 %	2,5 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	0,7 %	0,7 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0 %	0,4 %

Tableau 7 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux et ne présentant pas de mutation associée à une résistance

Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	Étude randomisée TMC114-C229 (48 semaines)	
		PREZISTA®/rtv à 800/100 mg une fois par jour + TBO# n = 294	PREZISTA®/rtv à 600/100 mg b.i.d. + TBO# n = 296
Phosphatase alcaline			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	0,7 %	0,4 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	0 %	0 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0 %	0 %
Alanine Transaminase			
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	1,7 %	2,5 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	0 %	0,7 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0 %	0,4 %
Triglycérides			
Grade 2	5,65 à 8,48 mmol/l 500 à 750 mg/dl	3,5 %	7,1 %
Grade 3	8,49 à 13,56 mmol/l 751 à 1 200 mg/dl	1,4 %	2,8 %
Grade 4	> 13,56 mmol/l > 1 200 mg/dl	0,3 %	1,1 %
Cholestérol total†			
Grade 2	6,20 à 7,77 mmol/l 240 à 300 mg/dl	7,7 %	14,9 %
Grade 3	> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	2,4 %	5,7 %
Cholestérol LDL†			
Grade 2	4,13 à 4,90 mmol/l 160 à 190 mg/dl	7,0 %	12,8 %
Grade 3	≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	2,8 %	3,9 %
Glycémie élevée			
Grade 2	6,95 à 13,88 mmol/l 126 à 250 mg/dl	6,6 %	5,3 %
Grade 3	13,89 à 27,75 mmol/l 251 à 500 mg/dl	0,7 %	0,7 %
Grade 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	0 %	0,4 %
Lipase pancréatique			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 3,0 x LSN	1,0 %	1,8 %
Grade 3	> 3,0 à ≤ 5,0 x LSN	0,3 %	0 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0 %	0 %
Amylase pancréatique			
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,0 x LSN	3,1 %	2,5 %
Grade 3	> 2,0 à ≤ 5,0 x LSN	2,4 %	1,1 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	0,3 %	0,4 %

n = nombre total de patients par groupe de traitement

TBO = traitement de base optimisé

† Les données sur le grade 4 ne sont pas applicables à l'échelle de la *DIVISION of AIDS* (NIH).

Autres effets indésirables liés à PREZISTA[®]/rtv signalés chez des patients adultes dans le cadre d'autres essais cliniques

L'autre effet indésirable médicamenteux pertinent identifié dans le cadre d'autres essais cliniques a été l'ostéonécrose (0,4 %).

Effets indésirables graves

Les effets indésirables graves d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés en présence de PREZISTA[®]/rtv dans le cadre des études de phase IIb et de phase III sont les suivants : douleur abdominale, hépatite aiguë, pancréatite aiguë, anorexie, asthénie, diabète sucré, diarrhée, fatigue, céphalées, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, syndrome de reconstitution immunitaire, augmentation du taux de cholestérol LDL, nausées, augmentation du taux d'enzymes pancréatiques, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson et vomissements.

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

L'incidence des événements indésirables et des anomalies de laboratoire a été comparable chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et les patients non co-infectés, exception faite de l'élévation des enzymes hépatiques. Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et recevant PREZISTA[®]/rtv ont été plus susceptibles de présenter des taux élevés de transaminases hépatiques déjà présents au départ ou apparus en cours de traitement que les patients sans hépatite virale chronique. Les patients co-infectés par une hépatite chronique B et/ou C doivent être suivis en conséquence.

Expérience issue des essais cliniques chez les patients pédiatriques

Étude TMC114-C212

L'évaluation de l'innocuité chez les enfants et les adolescents repose sur les données d'innocuité de l'essai de phase II DELPHI (TMC114-C212), dans lequel 80 patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans, pesant au moins 44 lb (20 kg), infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ont reçu PREZISTA[®]/rtv associé à d'autres agents antirétroviraux (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Pédiatrie et *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES***).

La durée moyenne de l'exposition des patients à l'association DRV/rtv à la fin du recueil des données pour analyse à la semaine 24 était de 39,5 semaines (\pm 11,02). Le total des années-patients d'exposition était de 60,8 ans. La fréquence, le type et la sévérité des EIM chez ces patients pédiatriques étaient comparables à ceux observés chez l'adulte. L'incidence globale des EIM était de 40 %. Les EIM les plus fréquents (de tous grades, \geq 3 %) étaient les suivants : vomissements (12,5 %), diarrhée (11,3 %), douleur abdominale (10,0 %), céphalées (9 %), éruption cutanée (5 %), nausées (4 %) et fatigue (3 %).

Les anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 ont été les suivantes : ALAT augmentée (grade 3 : 3 %; grade 4 : 1 %), ASAT augmentée (grade 3 : 1 %), amylase pancréatique augmentée (grade 3 : 4 %; grade 4 : 1 %), lipase pancréatique augmentée (grade 3 : 1 %), cholestérol total augmenté (grade 3 : 1 %) et cholestérol LDL augmenté (grade 3 : 3 %). La majorité d'entre elles étaient de sévérité légère ou modérée.

Lors de cette analyse à la semaine 24 de l'essai TMC114-C212, il n'y avait pas eu d'effet indésirable médicamenteux conduisant à l'abandon du traitement.

Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation

En plus des événements indésirables identifiés au cours des essais cliniques, les événements indésirables suivants ont été relevés dans le cadre de la pharmacovigilance et ajoutés en raison de leur gravité, de leur fréquence, de leur possible causalité avec PREZISTA[®]/rtv ou d'une combinaison de ces facteurs. Parce qu'ils ont été signalés spontanément dans une population de taille inconnue, l'estimation de leur incidence n'a pu être établie.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, pancytopenie, thrombopénie et neutropénie

Affections cardiaques : bradycardie, myocardite

Affections oculaires : gonflement oculaire, uvéite, maculopathie, vision trouble

Affections gastro-intestinales : pancréatite, pancréatite à rechutes, hémorragie rectale, gastrite

Affections hépatobiliaires : obstruction du canal biliaire, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, hépatite, hépatotoxicité, ictère

Infections et infestations : infection à *Clostridium*, cryptosporidiose, encéphalite à cytomégalovirus, hépatite B, candidose œsophagienne, leucoencéphalopathie multifocale progressive, septicémie

Investigations : phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine sanguine augmentée, test de la fonction hépatique anormal

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de reconstitution immunitaire

Lésions, intoxication et complications liées aux procédures : toxicité médicamenteuse

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyperkaliémie, acidose métabolique

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite, ostéonécrose, rhabdomyolyse, sensation de lourdeur, arthrite, douleur dans les os, douleur dans les membres, arthropathie

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : néoplasme diffus à grandes cellules B, tumeur hépatique maligne, lymphome

Affections du système nerveux : altération de l'état de conscience, accident cérébrovasculaire, étourdissements, paralysie faciale, convulsion grand mal, infarctus cérébral ischémique, trouble

du système nerveux, neuromyopathie, petit mal épileptique

Affections psychiatriques : suicide réussi, anxiété, dépression

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, hématurie, nécrose tubulaire rénale, clairance de la créatinine rénale diminuée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale, protéinurie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome de détresse respiratoire aiguë, lésion pharyngée, pneumothorax, insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire, épistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème, éruption cutanée, œdème de la face, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, urticaire, pustulose exanthématique aiguë généralisée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- Le darunavir et le ritonavir sont tous deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). L'association PREZISTA[®]/rtv ne doit pas être co-administrée avec des produits médicamenteux dont la clairance dépend en grande partie du CYP3A4 et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves ou menaçant le pronostic vital (index thérapeutique étroit). Ces produits médicamenteux incluent l'alfuzosine, l'amiodarone, l'astémizole, le bépridil, le cisapride, la lidocaïne (systémique), la lovastatine, le midazolam, le pimozide, la quinidine, la rifampicine, le sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la simvastatine, la terfénadine, les alcaloïdes de l'ergot de seigle (p. ex. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine), le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) et le triazolam (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aperçu

Le darunavir et le ritonavir sont tous deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. La co-administration du darunavir et du ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le système CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait amplifier ou prolonger leur effet thérapeutique et les événements indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Interactions médicament-médicament**, Tableau 8 et Tableau 9).

Interactions médicament-médicament

Le tableau 8 présente les médicaments qui sont contre-indiqués et non recommandés en co-administration avec PREZISTA[®]/rtv. Ces recommandations sont basées soit sur des études sur les interactions du médicament, soit sur des interactions prédites en fonction de l'importance

attendue de l'interaction ainsi qu'une estimation du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 8 : Médicaments qui ne doivent pas être co-administrés avec PREZISTA[®]/rtv	
Classe de médicament : nom du médicament	Commentaire clinique
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1 alfuzosine	CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme l'hypotension.
Antiarythmiques : bépridil ¹ lidocaïne (systémique) quinidine amiodarone	CONTRE-INDIQUÉS : Les concentrations de bépridil, de lidocaïne, de quinidine et d'amiodarone peuvent augmenter en cas de co-administration avec PREZISTA [®] /rtv.
Anticonvulsivants : phénobarbital phénytoïne	Le phénobarbital et la phénytoïne sont des inducteurs des enzymes CYP450. On ne doit pas utiliser PREZISTA [®] /rtv en association avec le phénobarbital ou la phénytoïne, étant donné que leur co-administration peut entraîner des baisses significatives des concentrations plasmatiques de darunavir, ce qui pourrait causer une perte d'effet thérapeutique de PREZISTA [®] .
Antihistaminiques : astémizole ¹ terfénadine ¹	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les arythmies cardiaques.
Antimycobactériens : rifampicine	CONTRE-INDIQUÉE : La rifampicine est un puissant inducteur du métabolisme par les enzymes CYP450. On ne doit pas utiliser PREZISTA [®] /rtv en association avec la rifampicine, étant donné que leur co-administration peut entraîner des baisses significatives des concentrations plasmatiques de darunavir, ce qui pourrait causer une perte d'effet thérapeutique de PREZISTA [®] .
Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine ergonovine ergotamine méthylergonovine	CONTRE-INDIQUÉES en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les effets toxiques aigus de l'ergot de seigle, caractérisés par un angiospasme périphérique et une ischémie des membres et d'autres tissus.
Agents de motilité gastro-intestinale : cisapride ¹	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les arythmies cardiaques.
Produits à base de plantes : millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)	CONTRE-INDIQUÉ : On ne doit pas utiliser en concomitance PREZISTA [®] /rtv et des produits renfermant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), étant donné que leur co-administration peut entraîner des baisses significatives des concentrations plasmatiques de darunavir, ce qui pourrait causer une perte d'effet thérapeutique de PREZISTA [®] .
Inhibiteur de la protéase du VIH : lopinavir/ritonavir	Les résultats d'essais d'interaction entre PREZISTA [®] avec ou sans ritonavir et l'association lopinavir/ritonavir (1 200 mg de darunavir b.i.d. avec ou sans 100 mg de ritonavir b.i.d. et l'association lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. ou 533/133,3 mg b.i.d.) ont démontré que l'exposition au darunavir (ASC) diminuait de 40 %. Les doses appropriées de cette combinaison n'ont pas été établies. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer en concomitance PREZISTA [®] /rtv et l'association lopinavir/ritonavir.

Tableau 8 : Médicaments qui ne doivent pas être co-administrés avec PREZISTA®/rtv

Classe de médicament : nom du médicament	Commentaire clinique
Inhibiteur de la protéase du VIH : saquinavir	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg b.i.d.), le saquinavir (1 000 mg b.i.d.) et le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) a montré que l'exposition au darunavir diminuait de 26 % en cas de co-administration avec le saquinavir et le ritonavir. L'exposition au saquinavir n'était pas modifiée en cas de co-administration avec l'association darunavir/ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer le saquinavir et PREZISTA® en concomitance, avec ou sans faible dose de ritonavir.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine simvastatine	CONTRE-INDIQUÉES. Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme la lovastatine et la simvastatine, dont le métabolisme dépend largement du système CYP3A4, devraient augmenter de façon marquée en cas de co-administration avec l'association darunavir/ritonavir. Une augmentation des concentrations des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut entraîner une myopathie, y compris une rhabdomyolyse. L'utilisation concomitante de PREZISTA®/rtv et de la lovastatine ou la simvastatine n'est pas recommandée. Pour les renseignements concernant l'atorvastatine et la pravastatine, voir le tableau 9.
Bêta-2-agonistes en inhalation : salmétérol	Il n'est pas recommandé d'administrer du salmétérol et PREZISTA®/rtv en concomitance. Cette association pourrait augmenter le risque d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment l'allongement de l'intervalle QT, les palpitations et la tachycardie sinusale.
Neuroleptiques : pimozide	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les arythmies cardiaques.
Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)	CONTRE-INDIQUÉ : Une dose efficace et sûre d'inhibiteurs de la PDE-5 administrés dans le cadre d'un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'a pas été établie en cas d'administration concomitante avec PREZISTA®/rtv. Le risque d'événements indésirables associés au sildénafil (tels que troubles de la vue, hypotension, érection prolongée et syncopes) peut augmenter.
Sédatifs/hypnotiques : midazolam triazolam	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme une sédation prolongée ou plus marquée, ou une dépression respiratoire.

Tableau 8 : Médicaments qui ne doivent pas être co-administrés avec PREZISTA[®]/rtv

Classe de médicament : nom du médicament	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la protéase NS3-4A [antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C (VHC)] : bocéprévir télaprévir	Un essai sur les interactions entre PREZISTA [®] /rtv (600/100 mg b.i.d.) et le bocéprévir (800 mg t.i.d.) a montré que l'exposition au darunavir et au bocéprévir diminuait de 44 % et de 32 %, respectivement. L'administration concomitante de PREZISTA [®] /rtv et du bocéprévir n'est pas recommandée. Une étude sur les interactions médicamenteuses chez des volontaires sains ayant reçu du télaprévir en concomitance avec l'association darunavir/ritonavir a montré que l'exposition à l'état d'équilibre au télaprévir et au darunavir avait baissé. L'administration concomitante du télaprévir avec l'association darunavir/ritonavir n'est pas recommandée.

¹Le bépridil, l'astémizole, la terfénadine et le cisapride ne sont plus commercialisés au Canada.

Les médicaments présentant un potentiel confirmé ou présumé d'interaction importante avec PREZISTA[®]/rtv sont énumérés dans le tableau 9. Ces recommandations reposent soit sur des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévues en raison de l'ampleur de l'interaction attendue et du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents anti-VIH : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	↓ darunavir ↑ éfavirenz	Un essai sur les interactions entre le darunavir (300 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et l'éfavirenz (600 mg die) a été réalisé. En présence de l'éfavirenz, on a observé une baisse de l'exposition au darunavir de 13 %. L'exposition à l'éfavirenz a augmenté de 21 % en cas de co-administration avec le darunavir et le ritonavir. On ne considère toutefois pas que cette différence soit d'importance clinique et on peut donc utiliser PREZISTA [®] /rtv et l'éfavirenz en association sans modifier les posologies.
étravirine	↔ darunavir ↓ étravirine	Dans un essai sur l'interaction entre PREZISTA [®] /rtv (600/100 mg b.i.d.) et l'étravirine (100 mg b.i.d.), l'exposition à l'étravirine a diminué de 37 % en présence de PREZISTA [®] /rtv et aucun changement pertinent quant à l'exposition au darunavir n'a été observé. PREZISTA [®] /rtv peut donc être co-administré avec l'étravirine à la dose thérapeutique recommandée de 200 mg b.i.d. sans faire d'ajustements posologiques.
névirapine	↔ darunavir ↑ névirapine	Les résultats d'un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et la névirapine (200 mg b.i.d.) ont indiqué que l'exposition au darunavir n'est pas altérée en cas de co-administration avec la névirapine. L'exposition à la névirapine a augmenté de 27 % (par comparaison avec les témoins historiques) en cas de

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		co-administration avec le darunavir et le ritonavir. Aucune modification posologique n'est recommandée actuellement pour l'utilisation concomitante de PREZISTA®/rtv et de la névirapine. Cependant, la littérature indique que des changements au niveau de l'exposition à la névirapine peuvent s'accompagner de problèmes importants de toxicité, spécifiquement des effets hépatotoxiques. Pour plus d'information, consulter la monographie de la névirapine.
rilpivirine	↔ darunavir ↑ rilpivirine	L'utilisation concomitante de la rilpivirine avec l'association darunavir/ritonavir peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Un essai sur les interactions entre la rilpivirine (150 mg die) et l'association darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg die) a révélé que cette association entraînait une exposition moyenne à la rilpivirine 2,3 fois plus élevée et de 2,7 à 3,8 fois plus élevée dans un sous-groupe (31 %) de patients. La prudence s'impose lors de la co-administration de ces médicaments.

Agents anti-VIH : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

didanosine	↔ darunavir ↔ didanosine	L'administration de PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.) n'a pas influencé l'exposition à la didanosine de façon significative. PREZISTA® associé à 100 mg de ritonavir peut être utilisé en concomitance avec la didanosine sans ajustement posologique. L'administration de la didanosine entérosoluble et du darunavir associé au ritonavir à faible dose doit être espacée d'au moins 2 heures pour éviter des problèmes d'incompatibilité des formulations (voir Interactions médicament-aliment et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).
fumarate de ténofovir disoproxil	↔ darunavir ↑ ténofovir	Les résultats d'un essai sur les interactions entre le darunavir (300 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg die) ont indiqué que l'exposition au darunavir n'est pas altérée de façon significative en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil. L'exposition au fumarate de ténofovir disoproxil a augmenté de 22 % en cas de co-administration avec le darunavir et le ritonavir. On ne considère toutefois pas que cette différence soit d'importance clinique. Il n'y avait aucun changement au niveau de l'excrétion urinaire de fumarate de ténofovir disoproxil ou de darunavir pendant la co-administration. On peut donc utiliser PREZISTA®/rtv et le fumarate de ténofovir disoproxil en association sans modifier les posologies.

Agents anti-VIH : Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)

ritonavir	↑ darunavir	L'effet global de potentialisation pharmacocinétique par le
-----------	-------------	---

**Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes :
Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction
des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)**

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		ritonavir correspondait à une multiplication d'environ 14 fois l'exposition systémique au darunavir quand on administrait une dose unique de 600 mg de darunavir par voie orale en association avec 100 mg de ritonavir b.i.d. On doit donc utiliser PREZISTA® uniquement en association avec 100 mg de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).
atazanavir	↔ darunavir ↔ atazanavir	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et l'atazanavir (300 mg die) a indiqué que l'exposition au darunavir et à l'atazanavir n'était pas modifiée de façon significative quand ils étaient utilisés en co-administration. L'atazanavir peut donc être co-administré avec PREZISTA®/rtv.
indinavir	↑ darunavir ↑ indinavir	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et l'indinavir (800 mg b.i.d.) a montré que l'exposition au darunavir augmentait de 24 % en cas de co-administration avec l'indinavir et le ritonavir. L'exposition à l'indinavir était augmentée de 23 % en cas d'administration concomitante avec l'association darunavir/ritonavir. En cas d'intolérance, une réduction de la dose d'indinavir peut être justifiée quand cet agent est utilisé en association avec PREZISTA®/rtv.
Agents anti-VIH : Antagoniste du CCR5		
maraviroc	↔ darunavir ↑ maraviroc	Un essai sur les interactions entre le darunavir (600 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et le maraviroc (150 mg b.i.d.) a montré qu'en présence de PREZISTA®/rtv l'exposition au maraviroc augmentait de 305 %. Le maraviroc n'a pas eu d'effet apparent sur l'exposition au darunavir/ritonavir. En co-administration avec PREZISTA®/rtv, la dose de maraviroc devrait être de 150 mg deux fois par jour.
Autres agents		
Antiarythmiques : digoxine	↑ digoxine	Lors d'un essai sur les interactions entre PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.) et une dose unique de digoxine (0,4 mg), on a observé une augmentation de l'ASC _{dem} à raison de 77 % (le rapport moyen des moindres carrés étant de 1,77, avec un IC à 90 % de 0,90 à 3,50). Lorsque PREZISTA®/rtv est co-administré avec la digoxine, il est recommandé de prescrire la plus petite dose de digoxine au début, puis d'ajuster cette dose de façon à obtenir l'effet clinique désiré. Les concentrations sériques de digoxine devraient être surveillées pour guider l'ajustement posologique.

**Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes :
Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction
des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)**

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Anticoagulants : warfarine	↓ warfarine ↔ darunavir	Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec PREZISTA®/rtv. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (INR) quand la warfarine est administrée en association avec PREZISTA®/rtv.
Anticonvulsivant : carbamazépine	↔ darunavir ↑ carbamazépine	Un essai sur les interactions entre l'association darunavir/rtv (600/100 mg b.i.d.) et la carbamazépine (200 mg b.i.d.) a montré que l'exposition au darunavir, co-administré avec le ritonavir, n'a pas été modifiée par la carbamazépine. L'exposition au ritonavir (ASC _{12h}) a diminué de 49 %. Pour la carbamazépine, l'ASC _{12h} a augmenté de 45 %. Aucun ajustement de la posologie de PREZISTA®/rtv n'est recommandé. S'il est nécessaire d'associer PREZISTA®/rtv à la carbamazépine, il faut surveiller les patients pour déceler les effets indésirables potentiels liés à la carbamazépine. Il faut surveiller les concentrations de carbamazépine et en ajuster la dose de manière à obtenir une réponse adéquate. D'après les résultats obtenus, il peut être nécessaire de réduire la dose de carbamazépine de 25 à 50 % en cas d'administration concomitante avec PREZISTA®/rtv.
Anti-infectieux : clarithromycine	↔ darunavir ↑ clarithromycine	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et la clarithromycine (500 mg b.i.d.) a indiqué que l'exposition à la clarithromycine augmente de 57 % alors que l'exposition au darunavir n'est pas altérée en cas de co-administration. Chez les patients présentant une atteinte rénale, les ajustements posologiques suivants seraient à envisager : <ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients présentant une Clcr de 30 à 60 ml/min, il faudrait réduire la dose de clarithromycine de 50 %. • Chez les patients présentant une Clcr < 30 ml/min, il faudrait réduire la dose de clarithromycine de 75 %.
Antifongiques : kétoconazole itraconazole (non étudié) voriconazole (non étudié)	↑ kétoconazole ↑ darunavir itraconazole (non étudié) voriconazole (non étudié)	Le kétoconazole et l'itraconazole sont des inhibiteurs puissants ainsi que des substrats du CYP3A4. L'utilisation concomitante par voie générale du kétoconazole ou de l'itraconazole avec du darunavir et du ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du darunavir et du kétoconazole ou de l'itraconazole. Dans un essai sur les interactions, l'administration concomitante de kétoconazole (200 mg b.i.d.), de darunavir (400 mg b.i.d.) et de ritonavir (100 mg b.i.d.) a augmenté l'exposition au kétoconazole et au darunavir de respectivement 212 % et 42 %. Quand il est nécessaire de co-administrer ces agents, la dose quotidienne de kétoconazole ou d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg. On n'a pas étudié la co-administration du voriconazole et de PREZISTA®/rtv. La co-administration de voriconazole et de

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>ritonavir (100 mg b.i.d.) a entraîné la baisse de l'ASC du voriconazole de 39 % en moyenne. On ne doit donc pas administrer le voriconazole à des patients recevant l'association darunavir/ritonavir à moins qu'une évaluation du rapport avantages/risques ne justifie son utilisation.</p>
<p>Antigoutteux : colchicine</p>	<p>↑ colchicine</p>	<p>L'exposition à la colchicine, un substrat du CYP3A4, peut augmenter en cas d'administration concomitante avec l'association darunavir/rtv.</p> <p><u>Traitement des crises de goutte – Administration concomitante de colchicine chez des patients traités par PREZISTA®/rtv :</u> 0,6 mg (1 comprimé) x 1 dose, suivi de 0,3 mg (un demi-comprimé) 1 heure plus tard. Il faut attendre au moins trois jours avant de répéter ce traitement.</p> <p><u>Prophylaxie des crises de goutte – Administration concomitante de colchicine chez des patients traités par PREZISTA®/rtv :</u> Si le traitement original était de 0,6 mg deux fois par jour, il doit être ajusté à 0,3 mg (un demi-comprimé) une fois par jour. Si le traitement original était de 0,6 mg une fois par jour, il doit être ajusté à 0,3 mg (un demi-comprimé) une fois tous les deux jours.</p> <p><u>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale – Administration concomitante de colchicine chez des patients traités par PREZISTA®/ritonavir :</u> Dose maximale quotidienne de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour).</p> <p>Les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique ne devraient pas recevoir de colchicine avec PREZISTA®/ritonavir.</p>
<p>Antimycobactériens : rifabutine</p>	<p>↑ darunavir ↑ rifabutine ↑ 25-O-désacétylrifabutine</p>	<p>La rifabutine est un substrat des enzymes du CYP450. Dans un essai sur les interactions, une augmentation de l'exposition systémique au darunavir de 57 % a été observée lorsque PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.) a été administré avec la rifabutine (150 mg une fois tous les deux jours). D'après le profil d'innocuité de PREZISTA®/rtv, l'augmentation de l'exposition au darunavir en présence de rifabutine ne justifie pas d'ajustement de la posologie de PREZISTA®/rtv. L'essai sur les interactions a montré une exposition systémique comparable pour la rifabutine entre le traitement à 300 mg die seul et à 150 mg tous les deux jours en association avec PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.), ainsi qu'une exposition accrue au métabolite actif, la 25-O-désacétyl-rifabutine. Il convient de diminuer de 75 % la dose habituelle de rifabutine de 300 mg/jour (soit</p>

**Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes :
Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction
des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)**

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		150 mg de rifabutine tous les deux jours) si la rifabutine est co-administrée avec PREZISTA®/rtv. Il convient de surveiller davantage les effets indésirables liés à la rifabutine chez les patients qui reçoivent cette association.
Inhibiteurs calciques : félodipine nifédipine nicardipine	↑ inhibiteurs calciques	Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques (p. ex. félodipine, nifédipine, nicardipine) peuvent augmenter en cas de co-administration avec PREZISTA®/rtv. La prudence est de mise et la surveillance clinique des patients est recommandée.
Corticostéroïdes : <u>Systémiques</u> dexaméthasone <u>En inhalation/à usage nasal</u> fluticasone	↓ darunavir ↑ fluticasone	On fera preuve de prudence. La dexaméthasone administrée par voie générale est un inducteur du système CYP3A4 et peut donc réduire les concentrations plasmatiques de darunavir, ce qui pourrait entraîner une perte d'effet thérapeutique de PREZISTA®. L'utilisation concomitante de fluticasone en inhalation et de PREZISTA®/rtv peut augmenter les concentrations plasmatiques de fluticasone. On devrait envisager l'utilisation d'autres médicaments, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan	↑ bosentan	<u>Administration concomitante de bosentan chez des patients traités par PREZISTA®/rtv :</u> Chez les patients qui ont pris PREZISTA®/rtv pendant au moins 10 jours, la dose de départ de bosentan doit être de 62,5 mg une fois par jour ou une fois tous les deux jours, en fonction de sa tolérabilité chez l'individu. <u>Administration concomitante de PREZISTA®/rtv chez des patients traités par le bosentan :</u> Arrêter le traitement par le bosentan au moins 36 heures avant d'instaurer le traitement par PREZISTA®/rtv. Après au moins 10 jours de traitement par PREZISTA®/rtv, reprendre le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou une fois tous les deux jours, en fonction de sa tolérabilité chez l'individu.
Contraceptifs à base d'œstrogène : éthinyloestradiol noréthindrone	↓ éthinyloestradiol ↓ noréthindrone	Les résultats d'un essai sur les interactions entre PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.) et l'éthinyloestradiol avec noréthindrone ont montré que l'exposition systémique à l'éthinyloestradiol et à la noréthindrone à l'état d'équilibre diminue respectivement de 44 % et de 14 %. Par conséquent, il est recommandé de remplacer cette méthode de contraception par une méthode non hormonale.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine	↑ atorvastatine	Un essai sur les interactions entre le darunavir (300 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et l'atorvastatine (10 mg die) a indiqué que l'exposition à l'atorvastatine ne baissait que de 15 % en cas de co-administration avec le darunavir et le ritonavir, par comparaison avec l'administration d'atorvastatine

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
rosuvastatine pravastatine	↑ rosuvastatine ↑ pravastatine	<p>seule (40 mg die). Quand l'administration d'atorvastatine et de PREZISTA®/rtv est désirée, il est recommandé de commencer avec une dose d'atorvastatine de 10 mg die. On peut alors augmenter progressivement la dose d'atorvastatine en fonction de la réponse clinique.</p> <p>Une étude sur les interactions entre PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.) et la rosuvastatine (10 mg q.d.), lorsque ces deux traitements sont associés, a montré une augmentation significative de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine. Il est recommandé de commencer le traitement par la dose la plus faible possible de rosuvastatine et de l'augmenter graduellement jusqu'à ce que les effets cliniques souhaités soient obtenus, et ce, tout en surveillant l'innocuité.</p> <p>Un essai sur les interactions entre le darunavir (600 mg b.i.d.), le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) et la pravastatine (dose unique de 40 mg) a montré que l'association darunavir/ritonavir n'augmentait pas l'exposition à la pravastatine chez la plupart des patients, mais entraînait une exposition jusqu'à cinq fois plus élevée dans un petit sous-groupe de patients. Lorsqu'il est nécessaire d'administrer de la pravastatine avec PREZISTA®/rtv, il est recommandé de commencer par la dose la plus faible possible de pravastatine et de l'augmenter graduellement jusqu'à ce que les effets cliniques souhaités soient obtenus, et ce, tout en surveillant l'innocuité.</p>
Antagonistes des récepteurs H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole ranitidine	↔ darunavir	La co-administration d'oméprazole (20 mg die) ou de ranitidine (150 mg b.i.d.) et de darunavir (400 mg b.i.d.) en présence de ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) n'a pas altéré l'exposition au darunavir. Si on se base sur ces résultats, on peut co-administrer PREZISTA®/rtv et des antagonistes des récepteurs H ₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons sans modifier les doses. On n'a pas évalué les effets de PREZISTA®/rtv sur l'exposition à l'oméprazole ou à la ranitidine.
Immunodépresseurs : cyclosporine tacrolimus sirolimus	↑ immunodépresseurs	Les concentrations plasmatiques de cyclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus peuvent augmenter en cas de co-administration avec PREZISTA®/rtv. Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des agents immunodépresseurs en cas de co-administration avec PREZISTA®/rtv.
Analgésiques narcotiques : méthadone	↓ méthadone	Lors d'un essai d'interaction portant sur l'effet de PREZISTA®/rtv (600/100 mg b.i.d.) sur un schéma stable de traitement d'entretien avec la méthadone, on a observé une baisse de 16 % de l'ASC de R-méthadone. D'après des constatations pharmacocinétiques et cliniques, aucun ajustement de la posologie de méthadone n'est nécessaire lors de l'instauration d'une co-administration de PREZISTA®/rtv. Toutefois, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique, car certains

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
mépéridine	↓ mépéridine	<p>patients pourraient avoir besoin d'ajustement du traitement d'entretien.</p> <p>On peut s'attendre à ce que PREZISTA®/rtv diminue les concentrations de mépéridine et qu'il augmente les concentrations de son métabolite normépéridine. Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses de mépéridine ou de PREZISTA®/rtv ni de les utiliser ensemble à long terme en raison des concentrations accrues du métabolite normépéridine, lequel a des propriétés analgésiques et stimulatrices du SNC (c.-à.-d. un potentiel convulsivant).</p>
buprénorphine/ naloxone	↑ norbuprénorphine	<p>Les résultats d'une étude d'interaction menée avec PREZISTA®/rtv et l'association buprénorphine/naloxone ont démontré que l'exposition à la buprénorphine n'était pas modifiée lors de son administration avec PREZISTA®/rtv. L'exposition au métabolite actif, la norbuprénorphine, a augmenté de 46 %. Il n'a pas été nécessaire de faire un ajustement posologique pour la buprénorphine. Une surveillance clinique soigneuse est recommandée si PREZISTA®/rtv et la buprénorphine sont co-administrés.</p>
Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil tadalafil	↑ inhibiteurs de la PDE-5	<p>Dans un essai sur les interactions, un degré comparable d'exposition systémique au sildénafil a été observé avec une dose unique de 100 mg de sildénafil administrée seule et une dose unique de 25 mg de sildénafil co-administrée avec du darunavir (400 mg b.i.d.) et du ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.).</p> <p>L'administration concomitante d'un inhibiteur de la PDE-5 avec PREZISTA®/rtv peut augmenter le risque d'effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5, comme l'hypotension, les syncopes, les troubles de la vue et le priapisme.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile :</u></p> <p>On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile. En cas de co-administration de sildénafil ou de tadalafil avec le darunavir associé au ritonavir à faible dose, on s'attendrait à une augmentation considérable de la concentration de PDE-5 et à une possibilité d'augmentation des événements indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5 dont l'hypotension, des changements visuels, les syncopes et le priapisme. Si l'utilisation concomitante de PREZISTA®/rtv et de sildénafil ou de tadalafil est nécessaire, il est recommandé d'utiliser le sildénafil en dose unique n'excédant pas 25 mg en 48 heures ou d'utiliser le tadalafil en dose unique n'excédant pas 10 mg en 72 heures.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de</u></p>

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en fonction des études sur les interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue (voir les tableaux 26 et 27)		
Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
vardénafil		l'hypertension artérielle pulmonaire : L'utilisation du sildénafil est contre-indiquée (voir le tableau 8). Le vardénafil ne doit pas être utilisé avec PREZISTA [®] /rtv.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : sertraline paroxétine	↔ darunavir ↓ sertraline ↓ paroxétine	Un essai sur les interactions entre la paroxétine (20 mg die) ou la sertraline (50 mg die) et le darunavir (400 mg b.i.d.) et le ritonavir à faible dose (100 mg b.i.d.) a indiqué que l'exposition au darunavir n'était pas altérée en cas de co-administration avec la sertraline ou la paroxétine. L'exposition à la sertraline ou à la paroxétine a diminué de 49 % et de 39 %, respectivement, en cas de co-administration avec le darunavir et le ritonavir. Si la sertraline ou la paroxétine est co-administrée avec PREZISTA [®] /rtv, on recommande d'ajuster la dose de l'ISRS avec attention, en fonction de l'évaluation clinique de l'effet antidépresseur. De plus, on doit surveiller l'effet antidépresseur chez les patients recevant une dose stable de sertraline ou de paroxétine qui commencent un traitement par PREZISTA [®] /rtv.

Autres INTI

Étant donné les différentes voies d'élimination utilisées par les autres INTI (zidovudine, zalcitabine, emtricitabine, stavudine, lamivudine et abacavir), qui sont principalement excrétés par voie rénale, on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse entre ces médicaments et PREZISTA[®]/rtv.

Autres inhibiteurs de la protéase

La co-administration de PREZISTA[®]/rtv et d'IP autres que l'association lopinavir/ritonavir, le saquinavir, l'atazanavir et l'indinavir n'a pas été étudiée. Par conséquent, ces co-administrations ne sont pas recommandées.

Antagoniste du CCR5

En co-administration avec PREZISTA[®]/rtv, la dose de maraviroc devrait être de 150 mg deux fois par jour.

Un essai des interactions entre PREZISTA[®]/rtv (600/100 mg b.i.d.) et le maraviroc (150 mg b.i.d.) a révélé qu'en présence de PREZISTA[®]/rtv, l'exposition au maraviroc augmentait de 305 %. Le maraviroc n'a eu aucun effet apparent sur l'exposition au darunavir/ritonavir.

Interactions médicament-aliment

Le darunavir administré en comprimés en co-administration avec du ritonavir à faible dose comme potentialisateur pharmacocinétique doit être pris avec des aliments. Le type de nourriture ne modifie pas l'exposition au darunavir.

Interactions médicament- plante médicinale

L'utilisation concomitante de PREZISTA[®]/rtv et du millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou de produits contenant du millepertuis, est contre-indiquée. On prévoit que la co-administration d'inhibiteurs de la protéase, y compris PREZISTA[®]/rtv, avec le millepertuis entraînera une baisse marquée des concentrations de l'inhibiteur de la protéase, ce qui pourrait se traduire par des concentrations de darunavir sub-optimales, une perte de réponse virologique et un développement possible de résistance à PREZISTA[®]/rtv ou à la classe des inhibiteurs de la protéase (voir **Interactions médicament-médicament**, Tableau 8).

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec d'autres produits à base de plantes.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec des résultats d'essais de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On doit toujours administrer PREZISTA[®] (darunavir) avec 100 mg de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. On doit donc consulter les renseignements généraux sur le ritonavir avant d'instaurer le traitement avec PREZISTA[®]/rtv.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Les deux schémas posologiques oraux recommandés pour les comprimés PREZISTA[®] chez les patients adultes sont de 800 mg une fois par jour (die) avec du ritonavir (100 mg die) et des aliments ou de 600 mg deux fois par jour (b.i.d.) avec du ritonavir (100 mg b.i.d.) et des aliments. Le type de nourriture ne modifie pas l'exposition au darunavir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-aliment**). La posologie de PREZISTA[®]/rtv est présentée au tableau 10.

Patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral	Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral	
	Sans mutations associées à une résistance au darunavir (MAR DRV)[‡]	Avec au moins une mutation associée à une résistance au darunavir (MAR DRV)[‡]
800 mg (deux comprimés de 400 mg ou un comprimé de 800 mg) de PREZISTA [®] une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour et des aliments	800 mg (deux comprimés de 400 mg ou un comprimé de 800 mg) de PREZISTA [®] une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour et des aliments	600 mg (un comprimé de 600 mg) de PREZISTA [®] deux fois par jour avec 100 mg de ritonavir et des aliments

[‡] MAR DRV : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V.

Il est recommandé d'effectuer un test génotypique chez les patients ayant déjà reçu un traitement

antirétroviral. Toutefois, si le test n'est pas possible, il est recommandé d'administrer PREZISTA[®]/rtv une fois par jour chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéase et deux fois par jour chez ceux qui en ont déjà reçu.

Le type de nourriture ne modifie pas l'exposition au darunavir. Le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique de PREZISTA[®] (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effets des aliments sur l'absorption orale**). Une augmentation de la dose de darunavir ou de ritonavir n'entraînerait probablement pas d'augmentation cliniquement pertinente de l'activité antivirale.

Patients âgés

En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi de PREZISTA[®] chez des patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie ou de pharmacothérapie concomitante (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients pédiatriques

Patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

La posologie recommandée de PREZISTA[®] chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à < 18 ans et pesant au moins 44 lb [20 kg]) est basée sur le poids corporel (voir le tableau 11) et ne doit pas dépasser la posologie recommandée chez l'adulte (PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d.) (voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*). Les comprimés PREZISTA[®] doivent être pris avec du ritonavir deux fois par jour et avec des aliments. Le type de nourriture ne modifie pas l'exposition au darunavir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effets des aliments sur l'absorption orale**).

Tableau 11 : Posologie recommandée de PREZISTA [®] et de ritonavir chez les patients pédiatriques (6 à < 18 ans) ayant déjà reçu un traitement antirétroviral		
Poids corporel		Posologie
(kg)	(lb)	
≥ 20 kg à < 30 kg	≥ 44 lb à < 66 lb	375 mg PREZISTA [®] /50 mg ritonavir 2 fois par jour
≥ 30 kg à < 40 kg	≥ 66 lb à < 88 lb	450 mg PREZISTA [®] /60 mg ritonavir 2 fois par jour
≥ 40 kg	≥ 88 lb	600 mg PREZISTA [®] /100 mg ritonavir 2 fois par jour

Patients pédiatriques âgés de < 6 ans ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et patients pédiatriques n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

L'innocuité et l'efficacité de PREZISTA[®]/rtv n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 6 ans ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ni chez les patients pédiatriques n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

PREZISTA[®]/rtv ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE*).

Insuffisance hépatique

L'efficacité et l'innocuité de PREZISTA[®] n'ont pas été établies chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les insuffisants rénaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Prise de didanosine

L'administration de la didanosine entérosoluble et celle du darunavir associé au ritonavir à faible dose doivent être séparées d'au moins deux heures pour éviter des problèmes d'incompatibilité des formulations.

Dose oubliée

Patients prenant 600 mg de PREZISTA[®] deux fois par jour

La dose oubliée doit être prise dès que possible, dans les six heures suivant l'heure habituelle de la prise. La dose suivante de PREZISTA[®] et de ritonavir doit être prise à l'heure habituelle. Si on a oublié de prendre une dose de PREZISTA[®] ou de ritonavir et que plus de six heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, on prendra la dose suivante de PREZISTA[®] et de ritonavir à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose.

Patients prenant 800 mg de PREZISTA[®] une fois par jour

La dose oubliée (deux comprimés de 400 mg ou un comprimé de 800 mg) doit être prise dès que possible si la prise a été manquée de moins de 12 heures. La dose suivante de PREZISTA[®] (deux comprimés de 400 mg ou un comprimé de 800 mg) et de ritonavir doit être prise à l'heure habituelle. Si on a oublié de prendre une dose de PREZISTA[®] (deux comprimés de 400 mg ou un comprimé de 800 mg) ou de ritonavir et que plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, on prendra la dose suivante de PREZISTA[®] (deux comprimés de 400 mg ou un comprimé de 800 mg) et de ritonavir à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

L'expérience du surdosage aigu avec PREZISTA[®]/rtv est limitée chez l'être humain. Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de solution orale de darunavir seule et jusqu'à 1 600 mg de la préparation en comprimés de darunavir pris en association avec le ritonavir ont été administrées à des volontaires sains sans entraîner de symptômes indésirables.

On ne connaît pas d'antidote spécifique à PREZISTA[®]. Le traitement du surdosage de

PREZISTA® consiste à assurer les mesures de soutien habituelles avec surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. On peut administrer du charbon activé pour aider à éliminer la substance active non absorbée. Comme PREZISTA® se lie en grande partie aux protéines du plasma, la dialyse sera vraisemblablement peu efficace pour éliminer une quantité significative de la substance active.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le darunavir est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1. Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines encodées par les gènes gag et pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, prévenant ainsi la maturation de particules virales infectieuses.

Le darunavir se lie fortement à la protéase du VIH-1 avec un K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M.

Le darunavir n'inhibe aucune des 13 protéases cellulaires humaines testées.

Pharmacodynamie

Électrocardiogramme (effet sur l'intervalle QT)

Dans le cadre d'un essai ouvert randomisé et contrôlé par placebo et par témoin actif suivant un plan croisé en quatre phases, 40 sujets sains ont reçu des doses supratherapeutiques de darunavir/ritonavir à 1 600/100 mg une fois par jour et à 800/100 mg deux fois par jour pendant sept jours.

À la concentration moyenne maximale observée dans cette étude, soit 6 599 ng/ml, l'augmentation moyenne du QTcF a été de 2,2 ms avec un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 90 % de -2,0 à 6,3 ms. Lorsqu'on évalue l'IC bilatéral à 90 % pour les variations moyennes de QTcF à temps appareillés par rapport au contrôle par placebo, les limites supérieures des deux groupes darunavir/ritonavir n'ont jamais franchi la barre des 10 ms. Dans le contexte de cet essai, l'association darunavir/ritonavir ne semblait pas allonger l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

Généralités

Le darunavir est essentiellement métabolisé par le système enzymatique CYP3A4. L'effet potentialisateur pharmacocinétique global du ritonavir a permis de multiplier par 14 l'exposition systémique au darunavir quand on a co-administré par voie orale une dose unique de 600 mg de darunavir et une dose de 100 mg b.i.d. de ritonavir. On doit donc utiliser PREZISTA® (darunavir) uniquement en association avec 100 mg de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique.

Paramètres pharmacocinétiques du darunavir	Darunavir 600 mg oral n = 7 (moyenne ± ÉT, t_{max} : médiane [intervalle])	Darunavir 600 mg oral + rtv 100 mg b.i.d. n = 7 (moyenne ± ÉT, t_{max} : médiane [intervalle])
t _{max} , h	2,00 (1,00 – 4,00)	4,00 (2,00 – 5,00)
C _{max} , ng/ml	2 204 ± 1 071	5 627 ± 923,5
ASC _{dern} , ng.h/ml	7 748 ± 4 867	91 390 ± 20 050
ASC _∞ , ng.h/ml	10 990 ± 4 061	92 340 ± 20 020
Biodisponibilité (F) (%)	36,93	81,93

Absorption et biodisponibilité

Le darunavir a été rapidement absorbé après administration orale. La concentration plasmatique maximale du darunavir en présence de ritonavir à faible dose est généralement atteinte en 2,5 à 4,0 heures.

La biodisponibilité orale absolue d'une dose unique de 600 mg de darunavir seul a été approximativement de 37 % et elle a augmenté à environ 82 % en présence de 100 mg de ritonavir b.i.d. L'augmentation de la dose de ritonavir à plus de 100 mg b.i.d. n'a pas significativement influencé les concentrations de darunavir et elle n'est pas recommandée. Selon des données *in vivo*, l'association darunavir/ritonavir inhiberait le transporteur de la glycoprotéine-p (p-gp).

Effets des aliments sur l'absorption orale

Quand le darunavir est administré sans aliment, sa biodisponibilité relative en présence de ritonavir à faible dose est inférieure de 30 % à la biodisponibilité observée quand il est pris avec des aliments. On doit donc prendre les comprimés PREZISTA[®] avec le ritonavir et avec des aliments. Le type de nourriture ne modifie pas l'exposition au darunavir.

Distribution

Environ 95 % du darunavir est lié aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP).

Métabolisme

Les expériences *in vitro* réalisées avec des microsomes du foie humain indiquent que le darunavir subit principalement une métabolisation oxydative. Le darunavir est largement métabolisé par le système CYP hépatique, et presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. Un essai réalisé avec du darunavir radiomarqué au ¹⁴C chez des volontaires sains a montré que la majorité de la radioactivité retrouvée dans le plasma après une seule dose de darunavir/ritonavir à 400/100 mg provenait du médicament mère. On a identifié au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir chez l'être humain; tous ont montré une activité contre le VIH de type sauvage au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir.

Excrétion

Après l'administration d'une dose radiomarquée au ¹⁴C de darunavir/ritonavir à 400/100 mg, on

a retrouvé environ 79,5 % et 13,9 % de la dose administrée dans les fèces et dans l'urine, respectivement. Environ 41,2 % et 7,7 % de la dose administrée se sont trouvés sous forme de darunavir inchangé dans les fèces et l'urine, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir était d'environ 15 heures quand il était utilisé en association avec le ritonavir. La clairance du darunavir intraveineux utilisé seul (à raison de 150 mg) et en association avec le ritonavir à faible dose était de 32,8 l/h et 5,9 l/h, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie

La pharmacocinétique du darunavir associé au ritonavir chez 74 patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans, pesant au moins 44 lb (20 kg), infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral a montré que l'administration d'une posologie en fonction du poids entraîne une exposition au darunavir comparable à celle des adultes prenant PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg deux fois par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Tableau 13 : Valeurs pharmacocinétiques estimées du darunavir dans une population (Étude TMC114-C212, analyse primaire à 24 semaines)	
Paramètre Médiane (intervalle)	Darunavir/ritonavir n = 74
ASC _{12h} (ng·h/ml)	63 670 (33 527 à 115 360)
C _{0h} (ng/ml)	3 888 (1 836 à 7 821)
n = nombre de patients présentant des données	

Gériatrie

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VIH a montré que la pharmacocinétique du darunavir ne varie pas considérablement dans la gamme d'âge (18 à 75 ans) évaluée chez les patients atteints de VIH (n = 12, ≥ 65 ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

Sexe

Les analyses pharmacocinétiques de populations montrent une exposition au darunavir légèrement plus importante (16,8 %) chez les femmes infectées par le VIH (n = 68) comparativement aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Race

L'analyse pharmacocinétique de populations portant sur le darunavir chez les patients infectés par le VIH a indiqué que la race n'a pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.

Insuffisance hépatique

Dysfonction hépatique

Dans une étude à doses multiples associant PREZISTA[®] et ritonavir (600/100 mg) deux fois par jour, il a été démontré qu'à l'état d'équilibre les paramètres pharmacocinétiques du darunavir chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère (Child-Pugh de classe A, n = 8) ou modérée (Child-Pugh de classe B, n = 8) étaient comparables à ceux des sujets sains. L'effet d'une dysfonction hépatique grave sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'a pas été étudié (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Co-infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

L'analyse primaire des données de 48 semaines des études TMC114-C211 et TMC114-C214 réalisées auprès de patients infectés par le VIH-1 a indiqué qu'une co-infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C n'avait pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.

Insuffisance rénale

Les résultats d'une étude de bilan massique avec une dose radiomarquée au ¹⁴C de darunavir/ritonavir ont montré qu'environ 7,7 % de la dose de darunavir administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Comme le darunavir et le ritonavir sont fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils seraient éliminés de façon significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Bien que le darunavir n'ait pas été étudié chez les insuffisants rénaux, l'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la pharmacocinétique du darunavir n'était pas modifiée de façon significative chez les insuffisants rénaux modérés infectés par le VIH (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min, n = 20) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés PREZISTA[®] à une température comprise entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés PREZISTA[®] à 75 mg

Les comprimés PREZISTA[®] (darunavir) à 75 mg sont de couleur blanche, en forme de capsule, pelliculés et renferment 75 mg de darunavir (correspondant à 81,31 mg d'éthanolate de darunavir). Chaque comprimé porte les inscriptions en creux « 75 » d'un côté et « TMC » de l'autre.

Comprimés PREZISTA[®] à 150 mg

Les comprimés PREZISTA[®] (darunavir) à 150 mg sont de couleur blanche, ovales, pelliculés et renferment 150 mg de darunavir (correspondant à 162,62 mg d'éthanolate de darunavir). Chaque comprimé porte les inscriptions en creux « 150 » d'un côté et « TMC » de l'autre.

Comprimés PREZISTA[®] à 400 mg

Les comprimés PREZISTA[®] (darunavir) à 400 mg sont de couleur orange pâle, ovales, pelliculés et renferment une quantité d'éthanolate de darunavir équivalant à 400 mg de darunavir par comprimé. Chaque comprimé porte les inscriptions en creux « 400MG » d'un côté et « TMC » de l'autre.

Comprimés PREZISTA[®] à 600 mg

Les comprimés PREZISTA[®] (darunavir) à 600 mg sont de couleur orange, ovales, pelliculés et renferment une quantité d'éthanolate de darunavir équivalant à 600 mg de darunavir par

comprimé. Chaque comprimé porte les inscriptions en creux « 600MG » d'un côté et « TMC » de l'autre.

Comprimés PREZISTA® à 800 mg

Les comprimés PREZISTA® (darunavir) à 800 mg sont de couleur rouge foncé, ovales, pelliculés et renferment une quantité d'éthanolate de darunavir équivalant à 800 mg de darunavir par comprimé. Chaque comprimé porte les inscriptions en creux « 800 » d'un côté et « T » de l'autre.

Chaque comprimé contient également les ingrédients inertes suivants : cellulose microcristalline, silice colloïdale, crospovidone et stéarate de magnésium. Le noyau du comprimé de 800 mg contient aussi de l'hypromellose. Les comprimés à 75 mg et à 150 mg ont un enrobage par film OPADRY® II blanc (polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane), les comprimés à 400 mg et à 600 mg ont un enrobage par film OPADRY® II orange (polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, talc, laque d'aluminium au jaune orangé S), et les comprimés à 800 mg ont un enrobage par film OPADRY® II rouge foncé (polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge).

Les comprimés PREZISTA® sont présentés en flacons comme suit :

Comprimés à 75 mg : flacons de 480 comprimés.

Comprimés à 150 mg : flacons de 240 comprimés.

Comprimés à 400 mg : flacons de 60 comprimés.

Comprimés à 600 mg : flacons de 60 comprimés.

Comprimés à 800 mg : flacons de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun :

Éthanolate de darunavir

Nom chimique :

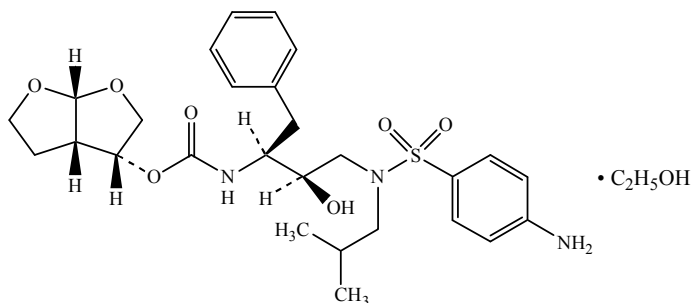
[(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophényl)sulfonyl](2-méthylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3_yle

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule moléculaire : $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$

Masse moléculaire : 547,66 (593,73 sous forme d'éthanolate)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : L'éthanolate de darunavir est une poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : La solubilité du darunavir (ou de l'éthanolate de darunavir) dans l'eau est d'environ 0,015 mg/ml à 20 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Généralités

Les données sur l'efficacité de PREZISTA[®]/rtv sont basées sur des analyses de données à 192 semaines provenant d'un essai de phase III randomisé, contrôlé et ouvert mené auprès de patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux (TMC114-C211 [ARTEMIS]), ainsi que sur des analyses de données à 96 semaines provenant d'un essai de phase III randomisé, contrôlé et ouvert mené auprès de patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités par des antirétroviraux (TMC114-C214 [TITAN]), et de données à 48 semaines provenant d'un essai de phase III randomisé et ouvert mené auprès de patients adultes infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral depuis peu de temps (TMC114-C229 [ODIN]).

Sont également incluses les données à 96 semaines provenant de deux essais de phase IIb randomisés et contrôlés, TMC114-C213 (POWER 1) et TMC114-C202 (POWER 2), menés auprès de patients adultes infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités par des antirétroviraux, ainsi que des données à 96 semaines provenant de l'essai ouvert TMC114-C215 (POWER 3) mené auprès de patients ayant commencé à prendre PREZISTA[®]/rtv à la dose recommandée.

Patients adultes n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux TMC114-C211 (ARTEMIS)

Données démographiques et méthodologie de l'essai

Les données sur l'efficacité de PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die sont basées sur des analyses de données à 192 semaines provenant de TMC114-C211, un essai de phase III randomisé et contrôlé sans insu, mené auprès de patients infectés par le VIH-1 qui n'ont jamais été traités par des antirétroviraux; cet essai vise à comparer PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die au lopinavir/rtv à 800/200 mg par jour (administré deux fois par jour ou une fois par jour). Les deux groupes ont reçu un traitement de base fixe composé de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg die (TDF) et d'emtricitabine à 200 mg die (FTC).

Les patients porteurs du VIH-1 qui étaient admissibles à cet essai présentaient des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 > 5 000 copies/ml. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale plasmatique et de la numération des cellules CD4+ au moment de la visite de sélection. La réponse virologique était définie par un taux plasmatique confirmé d'ARN du VIH-1, la charge virale, < 50 copies/ml. Les analyses portaient sur 689 patients de l'étude TMC114-C211 ayant terminé 48 semaines et 192 semaines de traitement ou ayant abandonné l'étude plus tôt.

Les caractéristiques démographiques et les données de départ sur les patients ont été équilibrées entre le groupe PREZISTA[®]/rtv et le groupe lopinavir/rtv (voir le tableau 14). Le tableau 14 établit une comparaison des caractéristiques démographiques et des données de départ des patients sous PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et des patients sous lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour dans le cadre de l'essai ARTEMIS. Les 343 patients sous PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die avaient un âge médian de 34 ans (intervalle : 18 à 70 ans), 70 % étaient des

hommes, 40 % étaient de race blanche, 23 % de race noire, 23 % étaient hispaniques et 13 % asiatiques. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 au départ était de 4,86 log₁₀ copies/ml, alors que la numération médiane de cellules CD4+ au départ était de 228 x 10⁶ cellules/litre (intervalle : 4 à 750 x 10⁶ cellules/litre).

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et données de départ sur les patients de l'essai TMC114-C211		
	Essai randomisé TMC114-C211	
	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die + TDF/FTC n = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (ans) (intervalle, ans)	34 (18-70)	33 (19-68)
Sexe		
Masculin	70 %	70 %
Féminin	30 %	30 %
Race		
Blanche	40 %	45 %
Noire	23 %	21 %
Hispanique	23 %	22 %
Asiatique	13 %	11 %
Données de départ		
Taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 (log ₁₀ copies/ml)	4,86	4,84
Numération initiale médiane de cellules CD4+ (cellules/mm ³) (intervalle, cellules/mm ³)	228 (4-750)	218 (2-714)
Pourcentage de patients dont la charge virale initiale est ≥ 100 000 copies/ml	34 %	35 %
Pourcentage de patients dont la numération initiale de cellules CD4+ est < 200 cellules/mm ³	41 %	43 %

Résultats de l'étude

Selon les méthodes statistiques des analyses à 48 et à 192 semaines prévues dans le protocole de TMC114-C211, si à chaque point d'analyse la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre le darunavir/ritonavir et le lopinavir/ritonavir dépassait -12 % (dans la population conforme au protocole), on pouvait en tirer une conclusion de non-infériorité du darunavir/ritonavir par rapport au lopinavir/ritonavir pour le point d'analyse correspondant. La non-infériorité de la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) avec PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die par rapport au traitement par lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour a été démontrée sur 48 semaines de traitement (83,7 % dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die par rapport à 78,3 % dans le groupe sous lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour) ($p < 0,001$). La différence de réponse (IC à 95 %) à la semaine 48 entre le darunavir et le lopinavir est de 5,5 % (-0,4 à 11,4) pour < 50 copies/ml et de 2,7 % (-2,4 à 7,8) pour 400 copies/ml.

Dans le cadre de l'essai ARTEMIS, l'analyse des données après 192 semaines de traitement a révélé une efficacité antirétrovirale durable et un bénéfice immunologique dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv. D'après l'analyse à 192 semaines, la réponse virologique (ARN du VIH-1

≤ 50 copies/ml) dans la population en ITT a été de 68,8 % dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv par rapport à 57,2 % dans le groupe sous lopinavir/rtv. La non-infériorité de la réponse virologique a été démontrée ($p \leq 0,001$) à la fois pour la population conforme au protocole et celle en ITT. De plus, la supériorité statistique du groupe sous PREZISTA[®]/rtv a été démontrée par rapport au groupe sous lopinavir/rtv ($p = 0,002$ à la fois pour la population en ITT et celle conforme au protocole).

Le tableau 15 présente les résultats du traitement randomisé à la semaine 48 et à la semaine 192 de l'essai ARTEMIS sur la population ayant suivi le protocole et ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die.

Tableau 15 : Résultats du traitement randomisé jusqu'aux semaines 48 et 192 de l'essai TMC114-C211 sur la population ayant suivi le protocole				
	Étude randomisée TMC114-C211			
	Semaine 48		Semaine 192	
	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die + TDF/FTC n = 340	lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die + TDF/FTC n = 340	lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Réponse virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/ml (ARN du VIH-1 < 400 copies/ml)	83,8 % (87,9 %)	78,3 % (85,3 %)	69,1 % (75,2 %)	57,1 % (65,0 %)
Échec virologique	5,8 %	10,1 %	8,2 %	12,5 %
Rebond virologique [†]	1,5 %	2,6 %	7,0 %	11,0 %
Suppression virale jamais obtenue [§]	4,4 %	7,5 %	1,2 %	1,4 %
Abandon en raison d'événements indésirables	2,9 %	5,5 %	4,1 %	11,3 %
Décès	0,3 %	0,6 %	0,3 %	1,4 %
Abandon pour d'autres raisons	7,1 %	5,5 %	18,2 %	17,7 %
n = nombre total de patients appartenant à la population ayant suivi le protocole pour lesquels on dispose de données				
[†] Patients ayant présenté une charge virale confirmée < 50 copies/ml avant la semaine 48 ou la semaine 192, mais pas de charge virale confirmée < 50 copies/ml aux semaines 48 et 192				
[§] Patients n'ayant jamais atteint une charge virale confirmée < 50 copies/ml avant la semaine 48 ou la semaine 192				

Les changements moyens du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 par rapport au départ dans la population en ITT étaient de $-2,77 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 48 ($-2,35 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 192) dans le groupe recevant PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et de $-2,65 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 48 ($-2,03 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 192) dans le groupe recevant le lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour. L'augmentation médiane de la numération des cellules CD4+ par rapport au départ était comparable pour les deux groupes de traitement ($148 \text{ cellules/mm}^3$ et $148 \text{ cellules/mm}^3$ à la semaine 48; $266 \text{ cellules/mm}^3$ et $269 \text{ cellules/mm}^3$ à la semaine 192 dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et dans le groupe sous lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour, respectivement).

La réponse virologique (< 50 copies/ml) en fonction de la charge virale au départ de tous les patients en ITT est présentée au tableau 16. Pour les patients dont la CV au départ était < 100 000 copies/ml, les réponses étaient similaires sous PREZISTA[®]/rtv et lopinavir/ritonavir; les patients dont la CV au départ était ≥ 100 000 copies/ml et ayant reçu PREZISTA[®]/rtv ont obtenu une réponse virologique (< 50 copies/ml) statistiquement supérieure à celle obtenue avec l'association lopinavir/ritonavir (67,5 % par rapport à 51,7 %; $p = 0,012$).

Tableau 16 : Réponse virologique (< 50 copies/ml) après 192 semaines en fonction de la charge virale au départ et de la numération des cellules CD4+ au départ					
	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die n = 343		lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour n = 346		Différence entre les traitements
	n	nombre de répondeurs à la semaine 192 n (%)	n	nombre de répondeurs à la semaine 192 n (%)	Différence entre les réponses en % (IC à 95 % de la différence entre les réponses en %)
Charge virale plasmatique au départ (copies/ml)					
< 100 000	226	157 (69,5 %)	226	136 (60,2 %)	9,3 (0,5 à 18,1)
≥ 100 000	117	79 (67,5 %)	120	62 (51,7 %)	15,9 (3,5 à 28,3)
Numération des cellules CD4+ au départ (x 10 ⁶ /l)					
< 200	141	92 (65,2 %)	148	80 (54,1 %)	11,2 (-0,1 à 22,5)
≥ 200	202	144 (71,3 %)	198	118 (59,6 %)	11,7 (2,4 à 21,0)

Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

Les données indiquant une efficacité comparable de PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et de PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. chez des patients déjà traités ne présentant pas de mutation associée à une résistance au darunavir sont basées sur l'analyse à 48 semaines de l'essai de phase III TMC114-C229 (ODIN).

Les données sur l'efficacité de PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. chez des patients déjà traités sont basées sur l'analyse à 96 semaines de l'essai de phase III TMC114-C214 (TITAN) mené auprès de patients déjà traités, mais n'ayant jamais reçu de lopinavir/ritonavir, ainsi que sur des analyses de données à 96 semaines provenant des essais de phase IIb POWER 1, 2 et 3 menés auprès de patients présentant un degré élevé de résistance aux IP.

TMC114-C229 (ODIN)

Données démographiques et méthodologie de l'essai

TMC114-C229 était un essai randomisé et ouvert visant à comparer PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die à PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. chez des patients infectés par le VIH-1 déjà traités dont le test de résistance génotypique au moment de la sélection n'a révélé aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T47P, L76V, I84V, L89V) et dont la charge virale d'ARN du VIH-1 au moment de la visite de sélection était > 1 000 copies/ml. Les deux groupes ont reçu un traitement de base optimisé consistant en au moins deux INTI choisis par l'investigateur.

Les patients infectés par le VIH-1 qui étaient admissibles à cet essai suivaient une thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) depuis au moins 12 semaines. La réponse virologique était définie par une charge virale plasmatique confirmée de l'ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/ml. Les analyses portaient sur 590 patients ayant terminé 48 semaines de traitement ou ayant abandonné le traitement plus tôt (population en ITT). Le tableau 17 présente une comparaison des caractéristiques démographiques et des données de départ entre les patients sous PREZISTA®/rtv à 800/100 mg die et ceux sous PREZISTA®/rtv à 600/100 mg b.i.d. dans le cadre de l'étude TMC114-C229. Aucune disparité n'a été observée entre les deux groupes. La majorité des patients (> 87 %) n'étaient pas co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C.

Tableau 17 : Caractéristiques démographiques et données de départ sur les patients dans l'étude TMC114-C229 (population en ITT^s)		
	Étude randomisée TMC114-C229	
	PREZISTA®/ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TBO n = 294	PREZISTA®/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TBO n = 296
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (ans) (intervalle, ans)	40 (18 à 70)	40 (18 à 77)
Sexe		
Masculin	61 %	67 %
Féminin	39 %	33 %
Race		
Blanche	35 %	37 %
Noire	28 %	24 %
Hispanique	16 %	20 %
Asiatique	16 %	14 %
Données de départ		
Taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 (log ₁₀ copies/ml) au départ	4,19	4,13
Numération médiane de cellules CD4+ (cellules/mm ³) au départ (intervalle, cellules/mm ³)	219 (24 à 1 306)	236 (44 à 864)
Pourcentage de patients dont la charge virale au départ est ≥ 100 000 copies/ml	13 %	11 %
Pourcentage de patients dont la numération de cellules CD4+ au départ est < 200 cellules/mm ³	43 %	39 %
FC médian pour le darunavir (intervalle) [*]	0,50 (0,1 à 1,8)	0,50 (0,1 à 1,9)
Nombre médian de mutations associées à une résistance [#] :		
MAR aux IP	3	4
MAR aux INNTI	2	1
MAR aux INTI	1	1
Pourcentage de patients dont le nombre de mutations primaires de résistance aux inhibiteurs de la protéase au départ [#] est de :		
0	84 %	84 %
1	8 %	9 %

Tableau 17 : Caractéristiques démographiques et données de départ sur les patients dans l'étude TMC114-C229 (population en ITT[§])		
	Étude randomisée TMC114-C229	
	PREZISTA[®]/ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TBO n = 294	PREZISTA[®]/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TBO n = 296
2	5 %	4 %
≥ 3	3 %	2 %
Nombre médian d'antirétroviraux utilisés antérieurement [†] :		
INTI	3	3
INNTI	1	1
IP (sauf ritonavir à faible dose)	1	1
[#] Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, <i>et al.</i> Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Décembre 2008. Top HIV Med 2008; 16(5):138-145. [§] La population en intention de traiter (ITT) était définie comme le groupe de patients randomisés ayant pris au moins une dose de médicament à l'étude, qu'ils aient ou non respecté le protocole. [†] On ne compte que les ARV, à l'exclusion du ritonavir à faible dose. [‡] D'après le phénotype [FC] (Antivirogram [®]) FC = CE ₅₀ du virus du patient/CE ₅₀ du virus de type sauvage servant de référence		

Résultats de l'étude

Dans l'analyse primaire des données de 48 semaines, la réponse virologique, définie comme une charge virale plasmatique confirmée de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml (ITT, délai avant la perte de la réponse virologique), était de 72,1 % pour le groupe sous PREZISTA[®]/rtv die et de 70,9 % pour le groupe sous PREZISTA[®]/rtv b.i.d. (différence = 1,2 %, IC à 95 % [-6,1 à 8,5]). Les comparaisons statistiques entre les groupes de traitement à 48 semaines fondées sur une approximation normale de la différence au niveau de la réponse virologique ont confirmé la non-infériorité de PREZISTA[®]/rtv die par rapport à PREZISTA[®]/rtv b.i.d. tant pour la population en ITT que pour la population conforme au protocole (valeur de $p < 0,001$). Le tableau 18 présente un résumé des résultats à 48 semaines chez les patients sous PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die dans le cadre de l'étude TMC114-C229.

Tableau 18 : Résultats du traitement randomisé jusqu'à la semaine 48 de l'étude TMC114-C229				
	Étude randomisée TMC114-C229			
	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die + TBO n = 294	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 296	Différence au niveau de la réponse virologique (%) [IC à 95 %]	Valeur de p pour la non- infériorité
Réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml)	71,4 % ^Ω	70,3 % ^Ω	1,2 [-6,2 à 8,5]	< 0,001 [†]
Échec virologique [†] : Absence de réponse initiale [#]	10,5 % ^Ω	8,1 % ^Ω		
Rebond virologique [‡]	2,4 %	2,0 %		
Suppression virale jamais obtenue [‡]	4,8 %	5,1 %		
Abandon en raison d'événements	2,4 %	2,0 %		

Tableau 18 : Résultats du traitement randomisé jusqu'à la semaine 48 de l'étude TMC114-C229				
	Étude randomisée TMC114-C229			
	PREZISTA[®]/rtv 800/100 mg die + TBO n = 294	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 296	Différence au niveau de la réponse virologique (%) [IC à 95 %]	Valeur de p pour la non- infériorité
indésirables				
Décès	0,6 %	1,7 %		
Abandon pour d'autres raisons [§]	7,8 %	10,8 %		

n = nombre total de patients appartenant à la population en ITT pour lesquels on dispose de données
[†] Patients qui ont arrêté le traitement avant la semaine 48 pour manque ou perte d'efficacité; patients dont la charge virale était ≥ 50 copies à la semaine 48 et patients dont le traitement de base a été modifié de façon non autorisée dans le protocole.
[#] Les patients étaient considérés comme ne présentant pas de réponse initiale i) si les données de charge virale étaient recueillies au-delà du délai prévu et ii) si la réponse virologique confirmée (charge virale < 400 copies/ml – délai avant la perte de la réponse virologique) à la semaine 24 était de 0.
[‡] Patients qui ont obtenu une réponse confirmée (< 50 copies/ml – délai avant la perte de la réponse virologique) avant le délai prévu (toute réponse = 1) mais qui ont présenté un rebond virologique confirmé à la fin du délai prévu (réponse – délai avant la perte de la réponse virologique = pas à la fin du délai prévu).
[‡] Patients n'ayant jamais atteint une charge virale confirmée < 50 copies/ml avant la semaine 48.
[§] Comprend : consentement annulé, perdus de vue, déménagements, etc.
[¶] Deux patients dans chaque groupe présentant une réponse virologique confirmée à la semaine 48 n'ont pas affiché de réponse initiale à la semaine 24 et n'ont donc pas été considérés comme répondeurs virologiques dans ce résumé des résultats.
[¶] Sur la base d'une approximation normale de la différence au niveau de la réponse.

À la semaine 48, la variation moyenne de la charge virale (\log_{10}) par rapport au départ dans la population en ITT était de -1,84 et de -1,80 \log_{10} copies/ml respectivement pour les groupes darunavir/ritonavir die et darunavir/ritonavir b.i.d. La différence au niveau de la variation moyenne et de l'intervalle de confiance à 95 % de la charge virale (\log_{10}) entre les groupes de traitement à la semaine 48 par rapport au départ a été de -0,04 (-0,24 à 0,16). La comparaison statistique (ITT – analyse de covariance) a mis en évidence une différence estimative (différence entre les moyennes des moindres carrés et l'intervalle de confiance à 95 %) entre les groupes recevant le darunavir/ritonavir die et b.i.d. à la semaine 48 de -0,003 (-0,188 à 0,182) ($p = 0,977$).

L'élévation moyenne de la numération de cellules CD4+ par rapport au départ était comparable dans les deux groupes de traitement (108 cellules/mm³ et 112 cellules/mm³ respectivement dans les groupes recevant PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et recevant PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d.).

Étude TMC114-C214 (TITAN)

Données démographiques et méthodologie de l'essai

TMC114-C214 était un essai de phase III en cours, randomisé et contrôlé sans insu, visant à comparer PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. avec le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. chez des patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu des antirétroviraux mais pas de lopinavir/ritonavir. Les deux groupes ont reçu un traitement de base optimisé (TBO) consistant en au moins deux antirétroviraux (INTI avec ou sans INNTI).

Les patients infectés par le VIH-1 qui étaient admissibles à cet essai présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 $> 1\ 000$ copies/ml et suivaient une thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) depuis au moins 12 semaines. La réponse virologique était définie par une charge virale plasmatique confirmée de l'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. Dans l'essai TITAN, les analyses portaient sur 595 patients ayant terminé 96 semaines de traitement ou ayant

abandonné le traitement plus tôt.

Les caractéristiques démographiques et les données de départ étaient équilibrées entre le groupe sous PREZISTA[®]/rtv et celui sous lopinavir/ritonavir (voir le tableau 19). Le tableau 19 présente une comparaison des caractéristiques démographiques et des données de départ entre les patients sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et ceux sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. dans le cadre de l'étude TMC114-C214.

Tableau 19 : Caractéristiques démographiques et données de départ sur les patients dans l'étude TMC114-C214		
	Étude randomisée TMC114-C214	
	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg b.i.d. + TBO n = 297
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (ans) (intervalle, ans)	40 (18 à 68)	41 (22 à 76)
Sexe		
Masculin	77 %	81 %
Féminin	23 %	19 %
Race		
Blanche	54 %	57 %
Noire	18 %	17 %
Hispanique	15 %	15 %
Asiatique	9 %	9 %
Données de départ		
Taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 au départ (log ₁₀ copies/ml)	4,33	4,28
Numération médiane de cellules CD4+ au départ (cellules/mm ³) (intervalle, cellules/mm ³)	235 (3 à 831)	230 (2 à 1 096)
Pourcentage de patients dont la charge virale au départ est ≥ 100 000 copies/ml	19 %	17 %
Pourcentage de patients dont la numération initiale de cellules CD4+ est < 200 cellules/mm ³	40 %	40 %
FC médian pour le darunavir	0,60 (0,1 à 37,4)	0,60 (0,1 à 43,8)
FC médian pour le lopinavir	0,70 (0,4 à 74,4)	0,80 (0,3 à 74,5)
Nombre médian de mutations associées à une résistance [#] :		
MAR aux IP	4	4
MAR aux INNTI	1	1
MAR aux INTI	2	2
Pourcentage de patients dont le nombre initial de mutations primaires de résistance aux inhibiteurs de la protéase [#] est de :		
≤ 1	78 %	80 %
2	8 %	9 %
≥ 3	13 %	11 %
Nombre médian d'antirétroviraux utilisés antérieurement [†] :		
INTI	4	4
INNTI	1	1

Tableau 19 : Caractéristiques démographiques et données de départ sur les patients dans l'étude TMC114-C214		
	Étude randomisée TMC114-C214	
	PREZISTA®/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg b.i.d. + TBO n = 297
IP (sauf ritonavir à faible dose)	1	1
Pourcentage de patients résistants [‡] à tous les IP disponibles [§] au départ, à l'exception du darunavir	2 %	3 %

[#] Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, *et al.* Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Automne 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125-130.
[†] On ne compte que les ARV, à l'exclusion du ritonavir à faible dose.
[‡] D'après le phénotype (Antivirogram^{MC})
[§] IP commercialisés au moment de l'inclusion dans l'étude

Résultats de l'étude

Selon les méthodes statistiques prévues dans le protocole de TMC114-C214, si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre darunavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir dépassait -12 % (dans la population conforme au protocole), on en tirait une conclusion de non-infériorité du darunavir/ritonavir par rapport au lopinavir/ritonavir. Les résultats à 48 et à 96 semaines chez les patients sous PREZISTA®/rtv à 600/100 mg b.i.d. dans le cadre de l'étude TMC114-C214 sont présentés au tableau 20.

Tableau 20 : Résultats du traitement randomisé jusqu'aux semaines 48 et 96 de l'étude TMC114-C214				
	Étude randomisée TMC114-C214			
	48 semaines		96 semaines	
	PREZISTA®/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 274 n (%)	lopinavir/ritonavir 400/100 mg b.i.d. + TBO n = 280 n (%)	PREZISTA®/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 280 n (%)	lopinavir/ritonavir 400/100 mg b.i.d. + TBO n = 294 n (%)
Réponse virologique ARN du VIH-1 < 400 copies/ml (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml)	211 (77,0 %) [196 (71,5 %)]	189 (67,5 %) [169 (60,4 %)]	189 (67,5 %) [172 (61,4 %)]	175 (59,5 %) [164 (55,8 %)]
Échec virologique	28 (10,2 %)	51 (18,2 %)	31 (11,1 %)	61 (20,7 %)
Absence de réponse initiale[§]	19 (6,9 %)	29 (10,4 %)	19 (6,8 %)	35 (11,9 %)
Rebond virologique[†]	9 (3,3 %)	21 (7,5 %)	12 (4,3 %)	25 (8,5 %)
Abandon en raison d'échec virologique : suppression virale jamais obtenue[‡]	0 (0 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
Abandon en raison d'événements indésirables	14 (5,1 %)	13 (4,6 %)	22 (7,9 %)	23 (7,8 %)
Décès	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	20 (7,1 %)	17 (5,8 %)
Abandon pour d'autres raisons	19 (6,9 %)	25 (8,9 %)	2 (0,7 %)	3 (1,0 %)

n = nombre total de patients pour lesquels on dispose de données
[§] Patients dont la charge virale est ≥ 400 copies/ml à la semaine 16 et sans charge virale confirmée < 400 copies/ml aux semaines 48 et 96

† Patients ayant une charge virale confirmée < 400 copies/ml avant la semaine 48 et la semaine 96, mais pas de charge virale confirmée < 400 copies/ml au bout des semaines 48 et 96

‡ Patients n'ayant jamais atteint une charge virale confirmée < 400 copies/ml avant la semaine 48 et la semaine 96

Pendant les 96 semaines de traitement, une proportion significativement plus élevée de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml et un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml a été notée dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. (67,5 % et 61,4 %, respectivement) comparativement au groupe sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. (59,5 % et 55,8 %, respectivement). La différence de réponse (IC à 95 %) à la semaine 96 entre le darunavir et le lopinavir est de 8,0 % (0,1 à 15,8) pour < 400 copies/ml et de 5,6 % (2,4 à 13,7) pour < 50 copies/ml.

La non-infériorité de la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 400 copies/ml) du traitement par PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. a été démontrée par rapport au traitement par lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. ($p < 0,001$). De plus, la supériorité du groupe sous PREZISTA[®]/rtv a été démontrée par rapport au groupe sous lopinavir/rtv ($p = 0,033$).

La proportion de patients ayant obtenu un taux d'ARN du VIH-1 d'au moins 1 log₁₀ au-dessous du taux de départ a été de 77,7 % dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. par rapport à 69,3 % dans le groupe sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. À la semaine 96, les changements moyens du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 par rapport au départ ont été de - 1,72 log₁₀ copies/ml dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et de - 1,54 log₁₀ copies/ml dans le groupe sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. L'augmentation médiane de la numération des cellules CD4+ par rapport au départ a été comparable pour les deux groupes de traitement (respectivement 81 cellules/mm³ et 96 cellules/mm³ dans les groupes sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d.).

TMC114-C213 (POWER 1) et TMC114-C202 (POWER 2)

Données démographiques et méthodologie des essais

Les études TMC114-C213 (Power 1) et TMC114-C202 (Power 2) sont des essais de phase IIb randomisés et contrôlés, menés auprès de patients présentant un degré élevé de résistance aux IP et comprenant deux parties : une première partie partiellement à l'insu, dont le but était de déterminer la dose requise et une deuxième partie à long terme dans laquelle tous les patients randomisés pour recevoir PREZISTA[®]/rtv prenaient la dose recommandée de 600/100 mg b.i.d.

Les patients infectés par le VIH-1 admissibles à ces essais présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 > 1 000 copies/ml, avaient déjà été traités par IP, INNTI et INTI, présentaient lors de la sélection au moins une mutation primaire de résistance aux IP (D30N, M46I/L, G48V, I50L/V, V82A/F/S/T, I84A/C/V, L90M) et suivaient un schéma stable incluant un IP depuis au moins huit semaines au moment de la sélection. La randomisation était stratifiée selon le nombre de mutations aux IP, la charge virale au moment de la sélection et l'utilisation d'enfuvirtide.

Le taux de réponse virologique a été comparé chez les patients recevant PREZISTA[®]/rtv avec un traitement de base optimisé (TBO) et un groupe témoin suivant un schéma comprenant un ou plusieurs IP choisis par l'investigateur ainsi qu'un TBO. Ce dernier consistait en au moins deux INTI avec ou sans enfuvirtide. Les IP choisis dans le groupe témoin en fonction des tests de résistance et des antécédents médicaux incluaient : lopinavir/ritonavir chez 36 % des patients, (fos)amprénarvir chez 34 %, saquinavir chez 35 % et atazanavir chez 17 %; 23 % des patients

témoins utilisaient des IP potentialisés par d'autres IP. Environ 47 % de tous les patients utilisaient l'enfuvirtide, dans 35 % des cas pour la première fois. La réponse virologique se définissait comme une baisse de la charge virale d'ARN du VIH-1 dans le plasma d'au moins 1,0 log₁₀ par rapport au départ.

Dans l'analyse des données regroupées de TMC114-C213 et TMC114-C202, les caractéristiques démographiques et les données de départ étaient équilibrées entre le groupe PREZISTA[®]/rtv et le groupe recevant les IP comparateurs. Le tableau 21 présente une comparaison des caractéristiques démographiques et des données de départ entre les patients sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et les patients ayant reçu l'IP de comparaison dans le cadre d'une analyse regroupée des essais TMC114-C213 et TMC114-C202.

Tableau 21 : Caractéristiques démographiques et données de départ chez les patients des essais TMC114-C213 et TMC114-C202 (analyse regroupée)		
	Études randomisées TMC114-C213 et TMC114-202	
	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 131	IP(s) de comparaison + TBO n = 124
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (ans) (intervalle, ans)	43 (27 à 73)	44 (25 à 65)
Sexe		
Masculin	89 %	88 %
Féminin	11 %	12 %
Race		
Blanche	81 %	73 %
Noire	10 %	15 %
Hispanique	7 %	8 %
Données de départ		
Taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 (log ₁₀ copies/ml)	4,61	4,49
Numération initiale médiane de cellules CD4+ (cellules/mm ³) (intervalle, cellules/mm ³)	153 (3 à 776)	163 (3 à 1 274)
Pourcentage de patients dont la charge virale initiale est > 100 000 copies/ml	24 %	29 %
Pourcentage de patients dont la numération initiale de cellules CD4+ est < 200 cellules/mm ³	67 %	58 %
FC médian pour le darunavir	4,3	3,3
Nombre médian de mutations de résistance [#] :		
Mutations de résistance aux IP	12	12
Mutations aux INNTI	1	1
Mutations aux INTI	6	5
Pourcentage de patients dont le nombre initial de mutations primaires de résistance aux inhibiteurs de la protéase [#] est de :		
≤ 1	8 %	9 %
2	22 %	21 %
≥ 3	70 %	70 %
Nombre médian d'antirétroviraux utilisés antérieurement [†] :	6	6

Tableau 21 : Caractéristiques démographiques et données de départ chez les patients des essais TMC114-C213 et TMC114-C202 (analyse regroupée)		
	Études randomisées TMC114-C213 et TMC114-202	
	PREZISTA[®]/rtv 600/100 mg b.i.d. + TBO n = 131	IP(s) de comparaison + TBO n = 124
INTI INNTI IP (sauf le ritonavir à faible dose)	1 4	1 4
Pourcentage de patients résistants [†] à tous les IP disponibles [‡] au départ, à l'exception du tipranavir et du darunavir	66 %	61 %
Pourcentage de patients ayant déjà utilisé l'enfuvirtide	20 %	17 %
[#] Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, <i>et al.</i> Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Automne 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125-130. [†] D'après le phénotype (Antivirogram ^{MC}) [‡] IP commercialisés au moment de l'inclusion dans l'étude		

Résultats des études

Les résultats à la semaine 48 des patients recevant la dose recommandée de PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. provenant des essais regroupés TMC114-C213 et TMC114-C202 sont présentés au tableau 22.

Tableau 22 : Résultats du traitement randomisé jusqu'à la semaine 48 dans le cadre des études TMC114-C213 et TMC114-C202 (analyse regroupée)		
	Études randomisées TMC114-C213 et TMC114-C202	
	PREZISTA[®]/rtv à 600 mg b.i.d. + TBO n = 131 %	IP comparateurs + TBO n = 124 %
Réponse virologique confirmée à au moins 1 log ₁₀ du taux d'ARN du VIH-1 en dessous de la valeur de départ jusqu'à la semaine 48 (< 50 copies/ml à la semaine 48)	61,1 % [§] (45,0 %) [§]	16,1 % (11,3 %)
Échec virologique	29,0 %	75,0 %
Absence de réponse initiale [#]	8,4 %	53,2 %
Rebond virologique [†]	16,0 %	13,7 %
Suppression virale jamais obtenue [‡]	4,6 %	8,1 %
Abandon en raison d'événements indésirables	4,6 %	2,4 %
Décès	2,3 %	0,8 %
Abandon pour d'autres raisons	3,1 %	5,6 %
[#] Patients n'ayant pas obtenu de baisse confirmée de l'ARN du VIH-1 d'au moins 0,5 log ₁₀ à la semaine 12 [†] Patients ayant présenté une réponse initiale (baisse confirmée de la charge virale de 1 log ₁₀) par rapport au départ mais sans baisse confirmée de charge virale de 1 log ₁₀ au bout de 48 semaines [‡] Patients n'ayant jamais obtenu une baisse confirmée de la charge virale de 1 log ₁₀ avant la semaine 48 [§] p < 0,001 d'après un modèle de régression logistique; valeurs de p [PREZISTA [®] /rtv à 600/100 mg b.i.d. p/r à l'IP comparateur + TBO]		

Dans l'analyse regroupée des études TMC114-C213 et TMC114-C202 sur 48 semaines de traitement, la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 était < 400 copies/ml dans le

groupe ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. comparativement au groupe ayant reçu un IP de comparaison était respectivement de 55,0 % et de 14,5 %, ($p < 0,001$). En outre, les changements moyens du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 par rapport au départ étaient de $-1,69 \log_{10}$ copies/ml dans le groupe recevant PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et de $-0,37 \log_{10}$ copies/ml dans le groupe recevant l'IP de comparaison ($p < 0,001$). L'augmentation moyenne des numérations des CD4+ par rapport au départ était plus élevée dans le groupe PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. (103 cellules/mm³) par rapport au groupe ayant reçu l'IP de comparaison (17 cellules/mm³) ($p < 0,001$).

Les analyses des données sur 96 semaines de traitement dans les essais regroupés TMC114-C213 et TMC114-C202 ont démontré un effet soutenu en matière d'efficacité antirétrovirale et d'amélioration immunologique. Le traitement par PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. a entraîné, chez 56,5 % patients, une diminution d'au moins $1 \log_{10}$ du taux d'ARN du VIH-1 par rapport au départ, et chez 38,9 % des patients, l'obtention d'un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml. À la semaine 96, 49,6 % des patients ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/ml, et la variation moyenne du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 par rapport au départ était de $-1,58 \log_{10}$ copies/ml. L'augmentation moyenne de la numération des cellules CD4+ par rapport au départ était de 133 cellules/mm³ à la semaine 96.

Essai TMC114-C215 (POWER 3)

Données démographiques et méthodologie de l'essai

Des données additionnelles sur l'efficacité de PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. ont été obtenues auprès de patients déjà traités qui ont participé à l'essai non randomisé TMC114-C215 (POWER 3). Les 318 patients inclus dans l'analyse d'efficacité sur 96 semaines ont commencé le traitement par PREZISTA[®]/rtv à la dose recommandée de 600/100 mg b.i.d. Le TBO était composé d'au moins deux INTI, avec ou sans enfuvirtide. Les critères d'inclusion dans l'étude TMC114-C215 étaient les mêmes que ceux des essais TMC114-C213 (POWER 1) et TMC114-C202 (POWER 2).

Les caractéristiques initiales des patients inclus dans l'essai TMC114-C215 étaient comparables à celles des patients des essais TMC114-C213 et TMC114-C202.

Résultats de l'étude

L'analyse de l'efficacité à 48 semaines de l'étude TMC114-C215 a corroboré la réduction de la charge virale et l'augmentation de la numération des cellules CD4+ observées lors des essais TMC114-C213 et TMC114-C202. Sur les 334 patients, 58,7 % avaient obtenu à la semaine 48 une réponse virologique définie par une diminution d'au moins $1,0 \log_{10}$ du taux d'ARN du VIH-1 par rapport au départ, et 46,4 % des patients avaient obtenu un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml. Également à la semaine 48, 54,8 % des patients avaient obtenu un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/ml et les changements moyens du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 par rapport au départ étaient de $-1,62 \log_{10}$ copies/ml. L'augmentation moyenne de la numération des cellules CD4+ par rapport au départ était de 105 cellules/mm³ à la semaine 48.

Les analyses des données sur 96 semaines de traitement dans l'essai non randomisé

TMC114-C215 ont démontré une efficacité antirétrovirale et une amélioration immunologique soutenues. Sur les 318 patients, 52,2 % avaient obtenu à la semaine 96 une réponse virologique définie par une diminution d'au moins $1,0 \log_{10}$ du taux d'ARN du VIH-1 par rapport au départ, et 42,1 % des patients avaient obtenu un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml. Également à la semaine 96, 50,0 % des patients avaient obtenu un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/ml et le changement moyen du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 par rapport au départ était de $-1,43 \log_{10}$ copies/ml. L'augmentation moyenne de la numération de cellules CD4+ par rapport au départ était de 103 cellules/mm³ à la semaine 96.

Essais TMC114-C213, TMC114-C202 et TMC114-C215

Sur les 206 patients ayant obtenu à la semaine 48 une réponse consistant en une suppression virale complète (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml), 86 % des patients avaient maintenu leur réponse à la semaine 96.

Patients pédiatriques

Patients pédiatriques ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

Données démographiques et méthodologie de l'essai

L'étude TMC114-C212 est un essai de phase II en cours, mené sans insu sur 48 semaines, qui évalue la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de PREZISTA[®]/rtv chez 80 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 6 à < 18 ans, pesant au moins 44 lb (20 kg) et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral.

À la semaine 24, le taux de réponse virologique a été évalué chez les patients pédiatriques qui recevaient PREZISTA[®]/rtv en combinaison avec d'autres antirétroviraux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour les recommandations posologiques en fonction du poids corporel). La réponse virologique était définie comme une baisse de la charge virale d'ARN du VIH-1 dans le plasma d'au moins $1 \log_{10}$ par rapport au départ. En début d'étude, le taux moyen d'ARN du VIH-1 dans le plasma était de $4,64 \log_{10}$ copies/ml et le taux médian de cellules CD4+ était de 330 cellules/mm³ (intervalle : 6 à 1 505 cellules/mm³).

Dans cette étude, les patients pédiatriques qui risquaient d'abandonner le traitement parce qu'ils ne toléraient pas la solution orale de ritonavir (aversion pour son goût p. ex.) étaient autorisés à prendre la présentation en capsules à sa place. Sur les 44 patients pédiatriques qui prenaient le ritonavir en solution orale, 23 sont passés à la présentation en capsules de 100 mg et, ce faisant, ont dépassé la posologie de ritonavir basée sur leur poids, sans que des modifications soient observées en termes d'innocuité.

Résultats de l'étude

À la semaine 24, 73,8 % des patients pédiatriques présentaient une diminution de l'ARN du VIH-1 d'au moins $1 \log_{10}$ par rapport au départ. La proportion des patients pédiatriques atteignant une charge virale indétectable (moins de 50 copies d'ARN du VIH-1/ml) était de 50,0 % et celle des patients pédiatriques présentant moins de 400 copies d'ARN du VIH-1/ml était de 63,8 %. Le changement moyen par rapport au départ du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 était de $-1,98 \log_{10}$ copies/ml. L'augmentation moyenne de la numération des cellules

CD4+ par rapport au départ était de 117 cellules/mm³ et l'augmentation médiane de la numération des cellules CD4+ était de 96 cellules/mm³ (intervalle : -232 à 465 cellules/mm³).

Étude de base sur la biodisponibilité comparative

Essai TMC114-TiDP3-C162

Lors d'un essai ouvert de phase I sur la biodisponibilité, randomisé en deux volets et croisé en deux phases, on a évalué le taux et l'étendue de l'absorption de darunavir après l'administration de comprimés de deux teneurs différentes (avec du ritonavir à faible dose) chez 96 sujets sains à jeun et nourris.

Dans le volet 1, 47 sujets à jeun ont reçu au hasard une dose unique de 600 mg de darunavir par voie orale sous forme de comprimés à 300 mg (2 x 300 mg, traitement A) dans une phase, suivie d'une dose orale unique de 600 mg sous forme de comprimé à 600 mg (1 x 600 mg, traitement B) dans la deuxième phase. Les résultats montrent que la biodisponibilité d'une dose de 1 x 600 mg de darunavir est comparable à celle d'une dose de 2 x 300 mg de darunavir.

Dans le volet 2, 46 sujets nourris ont reçu au hasard une dose unique de 600 mg de darunavir par voie orale sous forme de comprimés à 300 mg (2 x 300 mg, traitement C) dans une phase, et ensuite une dose orale unique de 600 mg de darunavir sous forme de comprimé à 600 mg (1 x 600 mg, traitement D) dans la deuxième phase. Les résultats montrent que la biodisponibilité d'une dose de 1 x 600 mg de darunavir est comparable à celle d'une dose de 2 x 300 mg de darunavir.

Le résumé des résultats est présenté au tableau 23.

Tableau 23 : Résumé des données comparatives de biodisponibilité chez des patients à jeun et nourris						
Darunavir (TMC114)						
1 comprimé à 600 mg et 2 comprimés à 300 mg						
Données mesurées						
Moyenne géométrique^Ω						
Moyenne arithmétique (CV %)						
Nourris				À jeun		
Paramètre	Référence[†]	Test[‡]	Ratio des moyennes géométriques (%)^Ω (intervalle de confiance à 90 %)	Référence[†]	Test[‡]	Ratio des moyennes géométriques (%)^Ω (intervalle de confiance à 90 %)
ASC_{dem} (ng.h/ml)	103 900 111 800 (44,3)	99 650 103 900 (32,4)	95,87 (89,67 à 102,5)	81 250 85 470 (31,5)	78 140 82 500 (34,0)	96,17 (89,75 à 103,0)
AUC_∞ (ng.h/ml)	108 600 117 300 (45,7)	105 000 110 600 (36,5)	96,66 (90,35 à 103,4)	87 870 93 700 (36,5)	85 000 92 440 (43,6)	96,73 (89,35 à 104,7)
C_{max} (ng/ml)	5 843 6 024 (26,6)	5 706 5 803 (18,6)	97,66 (92,84 à 102,7)	4 056 4 134 (19,7)	4 076 4 213 (28,0)	100,5 (94,31 à 107,1)

Tableau 23 : Résumé des données comparatives de biodisponibilité chez des patients à jeun et nourris						
Darunavir (TMC114)						
1 comprimé à 600 mg et 2 comprimés à 300 mg						
Données mesurées						
Moyenne géométrique^Ω						
Moyenne arithmétique (CV %)						
Nourris				À jeun		
Paramètre	Référence[†]	Test[‡]	Ratio des moyennes géométriques (%)^Ω (intervalle de confiance à 90 %)	Référence[†]	Test[‡]	Ratio des moyennes géométriques (%)^Ω (intervalle de confiance à 90 %)
T_{max}[§] (h)	4,0 (1,0 à 5,0)	4,0 (1,0 à 6,0)		2,0 (1,0 à 5,0)	2,0 (1,0 à 5,0)	
T_{1/2}^ε (h)	15,81 (33,4)	15,94 (42,9)		19,09 (38,0)	18,97 (58,5)	

[†] TMC114 comprimé à 300 mg (F016)

[‡] TMC114 comprimé à 600 mg (F032)

[§] Médiane arithmétique exprimée (intervalle) seulement

^ε Moyenne arithmétique exprimée (CV %) seulement

^Ω D'après des estimations de moyenne des moindres carrés

Essai TMC114-TiDP3-C176

Lors d'un essai ouvert de phase I sur la biodisponibilité, randomisé en deux volets et croisé en deux phases, on a évalué le taux et l'étendue de l'absorption de darunavir après l'administration de comprimés de deux teneurs différentes (avec du ritonavir à faible dose) chez 124 sujets sains à jeun et nourris.

Dans le volet 1, 78 sujets à jeun ont reçu au hasard une dose unique de 800 mg de darunavir par voie orale sous forme de comprimés à 400 mg (2 x 400 mg, traitement A) dans une phase, suivie d'une dose orale unique de 800 mg sous forme de comprimé à 800 mg (1 x 800 mg, traitement B) dans la deuxième phase. Les résultats montrent que la biodisponibilité d'une dose de 1 x 800 mg de darunavir est comparable à celle d'une dose de 2 x 400 mg de darunavir.

Dans le volet 2, 40 sujets nourris ont reçu au hasard une dose unique de 800 mg de darunavir par voie orale sous forme de comprimés à 400 mg (2 x 400 mg, traitement C) dans une phase, suivi d'une dose orale unique de 800 mg de darunavir sous forme de comprimé à 800 mg (1 x 800 mg, traitement D) dans la deuxième phase. Les résultats montrent que la biodisponibilité d'une dose de 1 x 800 mg de darunavir est comparable à celle d'une dose de 2 x 400 mg de darunavir.

Le résumé des résultats est présenté au tableau 24.

Tableau 24 : Résumé des données comparatives de biodisponibilité chez des patients à jeun et nourris						
Darunavir (TMC114)						
1 comprimé à 800 mg et 2 comprimés à 400 mg						
Données mesurées						
Moyenne géométrique^Ω						
Moyenne arithmétique (CV %)						
Nourris				À jeun		
Paramètre	Référence[†]	Test[‡]	Ratio des moyennes géométriques (%)^Ω (intervalle de confiance à 90 %)	Référence[†]	Test[‡]	Ratio des moyennes géométriques (%)^Ω (intervalle de confiance à 90 %)
ASC _{dem} (ng.h/ml)	101 800 105 900 (30,72)	99 350 10 5100 (36,04)	97,59 (93,82 – 101,51)	86 000 96 120 (57,04)	85 300 91 140 (44,16)	99,18 (94,35 – 104,27)
AUC _∞ (ng.h/ml)	105 100 109 700 (32,32)	103 100 109 600 (37,91)	98,12 (94,11– 101,31)	92 420 105 000 (62,36)	92 720 99 540 (49,60)	100,33 (94,80 – 106,19)
C _{max} (ng/ml)	6 890 7 031 (23,74)	6 580 6 773 (24,63)	95,50 (92,15 – 98,97)	4 658 4 866 (29,62)	4 750 4 914 (27,10)	101,97 (98,03 – 106,07)
T _{max} [§] (h)	2,98 (1,00 – 5,97)	2,98 (0,97 – 5,00)		2,02 (0,97 – 23,93)	2,00 (1,00 – 4,98)	
T _{1/2} [€] (h)	13,45 (35,47)	14,03 (32,94)		16,09 (52,05)	16,96 (101,30)	

[‡] Comprimé à 800 mg (G002)

[†] Comprimé à 400 mg (F030)

[§] Médiane arithmétique exprimée (intervalle) seulement

[€] Moyenne arithmétique exprimée (CV %) seulement

^Ω D'après des estimations de moyenne des moindres carrés

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Électrocardiogramme

Voir *Monographie de produit, PARTIE I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacodynamie.*

Pharmacocinétique

Absorption

La concentration plasmatique maximale du darunavir en présence de ritonavir à faible dose est généralement atteinte en 2,5 à 4,0 heures. La biodisponibilité orale absolue d'une dose unique de 600 mg de darunavir seul a été approximativement de 37 % et elle a augmenté à environ 82 % en présence de 100 mg de ritonavir b.i.d. L'augmentation de la posologie de ritonavir à plus de 100 mg b.i.d. n'a pas significativement influencé les concentrations de darunavir et elle n'est pas recommandée.

Les propriétés pharmacocinétiques du darunavir en co-administration avec le ritonavir ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et chez des patients infectés par le VIH-1. L'exposition au darunavir était plus élevée chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les patients en bonne santé. Le darunavir est essentiellement métabolisé par le système enzymatique CYP3A. Comme le ritonavir inhibe le système CYP3A, on obtient des concentrations plasmatiques de darunavir considérablement plus élevées.

Le tableau 25 présente les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre pour une dose de darunavir/ritonavir de 800/100 mg die.

Heures de mesure	Darunavir		Ritonavir	
	Moyenne ± ÉT (ng/ml)	CV (%)	Moyenne ± ÉT (ng/ml)	CV
0 h	1 826 ± 1 003	54,92	141,2 ± 156,0	110,5
1 h	3 964 ± 1 805	45,52	154,4 ± 122,6	79,36
2 h	4 692 ± 1 135	24,19	264,5 ± 247,2	93,46
3 h	4 949 ± 1 344	27,15	386,8 ± 357,6	92,45
4 h	4 426 ± 1 300	29,38	465,9 ± 256,5	55,06
6 h	3 532 ± 1 065	30,16	463,1 ± 205,3	44,33
9 h	2 664 ± 1 002	37,59	282,7 ± 137,5	48,64
12 h	2 353 ± 919,6	39,08	229,4 ± 159,8	69,67
24 h	1 440 ± 513,9	35,68	97,10 ± 99,08	102,0

Le tableau 26 présente les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre pour une dose de darunavir/ritonavir de 600/100 mg b.i.d.

Heures de mesure	Darunavir		Ritonavir	
	Moyenne ± ÉT (ng/ml)	CV (%)	Moyenne ± ÉT (ng/ml)	CV (%)
0 h	4 010 ± 1 635	40,78	495,6 ± 258,6	52,18
1 h	5 386 ± 1 538	28,55	634,0 ± 462,2	72,90
2 h	6 125 ± 1 750	28,57	658,1 ± 439,7	66,81
3 h	6 471 ± 2 066	31,92	713,8 ± 371,5	52,04
4 h	5 307 ± 1 796	33,84	719,5 ± 274,7	38,18
6 h	4 856 ± 2 007	41,33	701,9 ± 318,3	45,36
9 h	3 618 ± 1 893	52,33	516,9 ± 224,4	43,42
12 h	2 813 ± 1 612	57,30	321,9 ± 180,1	55,97

Effet des aliments sur l'absorption orale

Sans prise alimentaire concomitante, la biodisponibilité relative du darunavir en présence de ritonavir à faible dose est inférieure de 30 % comparée à celle obtenue avec une prise alimentaire. De ce fait, pour atteindre une exposition optimale, les comprimés PREZISTA[®] doivent être pris avec du ritonavir et avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition au darunavir (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Interactions médicament-aliment**).

Distribution

Environ 95 % du darunavir est lié aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP) plasmatique.

Métabolisme

Les expériences *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains montrent que le darunavir subit essentiellement un métabolisme oxydatif. Le darunavir est largement métabolisé par le système CYP hépatique, et presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. On a identifié au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir chez l'être humain; tous ont montré une activité contre le VIH de type sauvage au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale du darunavir a été de 15 h environ quand il était combiné au ritonavir. Après administration de darunavir marqué au carbone 14 et associé au ritonavir à faible dose, on a pu retrouver respectivement dans les selles et dans l'urine environ 79,5 % et 13,9 % de la dose administrée de darunavir marqué au carbone 14.

Interactions médicament-médicament

Voir également **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Le darunavir administré en concomitance avec le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A et du CYP2D6. La co-administration du darunavir et du ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2D6 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait amplifier ou prolonger leur effet thérapeutique et les événements indésirables.

Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments qui sont des inducteurs de l'activité du CYP3A sont susceptibles d'augmenter la clairance du darunavir et du ritonavir, ce qui se traduirait par une diminution des concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir. L'administration concomitante de darunavir et de ritonavir avec d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A pourrait réduire la clairance du darunavir et du ritonavir et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec le darunavir et d'autres médicaments qui pourraient être utilisés en co-administration et avec certains médicaments fréquemment utilisés pour détecter les interactions pharmacocinétiques. Les effets de la co-administration du darunavir sur l'ASC, la C_{max} et la C_{min} sont résumés au tableau 27 (effet des autres médicaments sur le darunavir) et au tableau 28 (effet du darunavir sur les autres

médicaments). Pour en savoir plus sur les recommandations cliniques, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Tableau 27 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques pour le <u>darunavir</u> en présence de médicaments co-administrés							
Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du <u>darunavir</u> avec ou sans médicament co-administré Absence d'effet = 1.00		
	Médicament co-administré	Darunavir/ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
Co-administration avec d'autres inhibiteurs de la protéase							
Atazanavir	300 mg die ^A	400/100 mg b.i.d. [†]	13	↔	1,02 (0,96-1,09)	1,03 (0,94-1,12)	1,01 (0,88-1,16)
Indinavir	800 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	9	↑	1,11 (0,98-1,26)	1,24 (1,09-1,42)	1,44 (1,13-1,82)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	1 200/100 mg b.i.d. [‡]	14	↓	0,79 (0,67-0,92)	0,62 (0,53-0,73)	0,49 (0,39-0,63)
	533/133,3 mg b.i.d.	1 200 mg b.i.d. [‡]	15	↓	0,79 (0,64-0,97)	0,59 (0,50-0,70)	0,45 (0,38-0,52)
Ritonavir	Ajustement : 300 jusqu'à 600 mg b.i.d. en 6 jours	Darunavir 800 mg dose unique	9	↑	1,97 (1,40-2,77)	9,23 (6,62-12,88)	-
Gélule de saquinavir	1 000 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	↓	0,83 (0,75-0,92)	0,74 (0,63-0,86)	0,58 (0,47-0,72)
Co-administration avec d'autres antirétroviraux							
Didanosine	400 mg die	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,93 (0,86-1,00)	1,01 (0,95-1,07)	1,07 (0,95-1,21)
Éfavirenz	600 mg die	300/100 mg b.i.d.	12	↓	0,85 (0,72-1,00)	0,87 (0,75-1,01)	0,69 (0,54-0,87)
Étravirine	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	15	↔	1,11 (1,01-1,22)	1,15 (1,05-1,26)	1,02 (0,90-1,17)
Névirapine	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	↑	1,40 [§] (1,14-1,73)	1,24 [§] (0,97-1,57)	1,02 [§] (0,79-1,32)
Rilpivirine	150 mg die [¶]	800/100 mg die	15	↔	0,90 (0,81-1,00)	0,89 (0,81-0,99)	0,89 (0,68-1,16)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg die	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1,16 (0,94-1,42)	1,21 (0,95-1,54)	1,24 (0,90-1,69)
Co-administration avec d'autres médicaments							
Carbamazépine	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↔	1,04 (0,93-1,16)	0,99 (0,90-1,08)	0,85 (0,73-1,00)
Clarithromycine	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	↔	0,83 (0,72-0,96)	0,87 (0,75-1,01)	1,01 (0,81-1,26)
Kétoconazole	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	↑	1,21 (1,04-1,40)	1,42 (1,23-1,65)	1,73 (1,39-2,14)
Oméprazole	20 mg die	400/100 mg b.i.d.	16	↔	1,02 (0,95-1,09)	1,04 (0,96-1,13)	1,08 (0,93-1,25)

Tableau 27 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques pour le <u>darunavir</u> en présence de médicaments co-administrés							
Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du <u>darunavir</u> avec ou sans médicament co-administré Absence d'effet = 1.00		
	Médicament co-administré	Darunavir/ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
Paroxétine	20 mg die	400/100 mg b.i.d.	16	↔	0,97 (0,92-1,02)	1,02 (0,95-1,10)	1,07 (0,96-1,19)
Ranitidine	150 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↔	0,96 (0,89-1,05)	0,95 (0,90-1,01)	0,94 (0,90-0,99)
Rifabutine	150 mg tous les 2 jours	600/100 mg b.i.d.	11	↑	1,42 (1,21-1,67)	1,57 (1,28-1,93)	1,75 (1,28-2,37)
Sertraline	50 mg die	400/100 mg b.i.d.	13	↔	1,01 (0,89-1,14)	0,98 (0,84-1,14)	0,94 (0,76-1,16)
Télaprévir	750 mg toutes les 8 heures pendant 10 jours	600/100 mg b.i.d. pendant 20 jours	11 ^e	↓	0,60 (0,56-0,64)	0,60 (0,57-0,63)	0,58 (0,52-0,64)
	1 125 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	600/100 mg b.i.d. pendant 24 jours	15	↓	0,53 (0,47-0,59)	0,49 (0,43-0,55)	0,42 (0,35-0,51)

n = nombre de patients pour lesquels on dispose des données; – = pas d'information disponible
^Δ die = une fois par jour
[†] b.i.d. = deux fois par jour
[‡] Les paramètres pharmacocinétiques du darunavir dans cette étude ont été comparés à ceux obtenus après l'administration de l'association darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d.
[§] Rapport basé sur des comparaisons entre études
[¶] Cette étude sur les interactions a été réalisée avec une dose de rilpivirine supérieure à la dose recommandée (25 mg une fois par jour), pour évaluer l'effet maximal du médicament co-administré.
^e N = 14 pour la C_{max}

Tableau 28 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des <u>médicaments co-administrés</u> en présence de darunavir/ritonavir							
Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques <u>des médicaments co-administrés</u> avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir/ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
Co-administration avec d'autres inhibiteurs de la protéase							
Atazanavir	300 mg die ^Δ /100 mg de ritonavir die si administré seul 300 mg die si administré avec darunavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d. [†]	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)

Tableau 28 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés en présence de darunavir/ritonavir							
Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir/ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
Indinavir	800 mg b.i.d. /100 mg de ritonavir b.i.d. si administré seul 800 mg b.i.d. si administré avec darunavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	9	↑	1,08 (0,95-1,22)	1,23 (1,06-1,42)	2,25 (1,63-3,10)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.†	1 200/100 mg b.i.d.	14	↔	0,98 (0,78-1,22)	1,09 (0,86-1,37)	1,23 (0,90-1,69)
	533/133,3 mg b.i.d.†	1 200 mg b.i.d.	15	↔	1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,96-1,24)	1,13 (0,90-1,42)
Gélule de saquinavir	1 000 mg b.i.d. /100 mg de ritonavir b.i.d. si administré seul 1000 mg b.i.d. si administré avec darunavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	12	↔	0,94 (0,78-1,13)	0,94 (0,76-1,17)	0,82 (0,52-1,30)
Co-administration avec d'autres antirétroviraux							
Didanosine	400 mg die	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,84 (0,59-1,20)	0,91 (0,75-1,10)	-
Éfavirenz	600 mg die	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1,15 (0,97-1,35)	1,21 (1,08-1,36)	1,17 (1,01-1,36)
Étravirine	100 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Rilpivirine	150 mg die ^y	800/100 mg die	14	↑	1,79 (1,56-2,06)	2,30 (1,98-2,67)	2,78 (2,39-3,24)
Névirapine	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	↑	1,18 (1,02-1,37)	1,27 (1,12-1,44)	1,47 (1,20-1,82)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg die	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1,24 (1,08-1,42)	1,22 (1,10-1,35)	1,37 (1,19-1,57)
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2,29 (1,46-3,59)	4,05 (2,94-5,59)	8,00 (6,35-10,1)
Co-administration avec d'autres médicaments							
Atorvastatine	40 mg die si administré seul 10 mg die si administré avec darunavir/ritonavir	300/100 mg b.i.d.	15	↑	0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)
Buprénorphine/naloxone	8/2 mg à 16/4 mg die	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,92 [§] (0,79-1,08)	0,89 [§] (0,78-1,02)	0,98 [§] (0,82-1,16)
Norbuprénorphine			17	↑	1,36 (1,06-1,74)	1,46 (1,15-1,85)	1,71 (1,29-2,27)

Tableau 28 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés en présence de darunavir/ritonavir							
Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir/ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
Carbamazépine	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↑	1,43 (1,34-1,53)	1,45 (1,35-1,57)	1,54 (1,41-1,68)
Époxy-carbamazépine			16	↓	0,46 (0,43-0,49)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,51)
Clarithromycine	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	↑	1,26 (1,03-1,54)	1,57 (1,35-1,84)	2,74 (2,30-3,26)
Digoxine	0,4 mg	600/100 mg b.i.d.	8	↑	1,15 (0,89-1,48)	1,36 (0,81-2,27)	-
Éthinylestradiol (EE)	Ortho-Novum 1/35 (35 µg EE / 1 mg NE)	600/100 mg b.i.d.	11	↓	0,68 (0,61-0,74)	0,56 (0,50-0,63)	0,38 (0,27-0,54)
Noréthindrone (NE)			11	↓	0,90 (0,83-0,97)	0,86 (0,75-0,98)	0,70 (0,51-0,97)
Kétoconazole	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	15	↑	2,11 (1,81-2,44)	3,12 (2,65-3,68)	9,68 (6,44-14,55)
R-méthadone	55-150 mg die	600/100 mg b.i.d.	16	↓	0,76 (0,71-0,81)	0,84 (0,78-0,91)	0,85 (0,77-0,94)
Paroxétine	20 mg die	400/100 mg b.i.d.	16	↓	0,64 (0,59-0,71)	0,61 (0,56-0,66)	0,63 (0,55-0,73)
Pravastatine	40 mg dose unique	600/100 mg b.i.d.	14	↑	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutine	150 mg tous les deux jours [†] si administré avec PREZISTA [®] /ritonavir	600/100 mg b.i.d. [#]	11	↑	0,72 (0,55-0,93)	0,93 (0,80-1,09)	1,64 (1,48-1,81)
25-O-désacétyl-rifabutine	300 mg die si administré seul		11	↑	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)
Sertraline	50 mg die	400/100 mg b.i.d.	13	↓	0,56 (0,49-0,63)	0,51 (0,46-0,58)	0,51 (0,45-0,57)
Sildénafil	100 mg (dose unique) si administré seul 25 mg (dose unique) si administré avec darunavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	16	↑	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	-
Télaprévir	750 mg toutes les 8 heures pendant 10 jours	600/100 mg b.i.d. pendant 20 jours	11 ^e	↓	0,64 (0,61-0,67)	0,65 (0,61-0,69)	0,68 (0,63-0,74)

Tableau 28 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des <u>médicaments co-administrés</u> en présence de darunavir/ritonavir							
Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des <u>médicaments co-administrés</u> avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir/ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
n = nombre de patients pour lesquels on dispose des données; – = pas d'information disponible							
△ die = une fois par jour							
† b.i.d. = deux fois par jour							
‡ Les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir dans cette étude ont été comparés à ceux obtenus après l'administration de l'association lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d.							
§ Le rapport concerne la buprénorphine; la C _{max} et l'ASC _{24h} de la naloxone étaient comparables lorsque l'association buprénorphine/naloxone était administrée avec ou sans PREZISTA®/rtv.							
# Comparativement à la rifabutine à 300 mg die.							
e N = 14 pour la C _{max}							

Analyses pharmacocinétiques de population

Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients infectés par le VIH ont mis en évidence que les caractéristiques pharmacocinétiques du darunavir ne sont pas notablement différentes dans la tranche d'âge (18 à 75 ans) évaluée pour les patients infectés par le VIH. La pharmacocinétique du darunavir chez les enfants et les adolescents est en cours d'investigation. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré une exposition au darunavir légèrement plus importante chez les femmes infectées par le VIH comparativement aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Les analyses pharmacocinétiques du darunavir chez les patients infectés par le VIH indiquent que la race n'a pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir. Les paramètres pharmacocinétiques du darunavir à l'état d'équilibre chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère à modérée ont été comparables à ceux des patients sains; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère à modérée. PREZISTA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique sévère.

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du darunavir ne sont pas significativement influencées chez les patients infectés par le VIH et présentant une dysfonction rénale modérée. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une dysfonction rénale grave ou une maladie rénale au stade terminal. Cependant, puisque la clairance rénale du darunavir est limitée, on ne s'attend pas à une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients ayant une dysfonction rénale.

D'après les études de population, les valeurs obtenues de la moyenne géométrique (ÉT) de la C_{0h} et de l'ASC_{12h} du darunavir chez 119 patients infectés par le VIH-1 qui recevaient du darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. (TMC114-C213 et TMC114-C202, analyse primaire à la semaine 24) sont respectivement de 3 578 (± 1 151) ng/ml et de 62 349 (± 16 143) ng.h/ml.

La pharmacocinétique du darunavir, administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose

(100 mg), a été évaluée chez des volontaires sains adultes et des patients infectés par le VIH-1. Le tableau 29 présente les analyses pharmacocinétiques de population estimatives pour le darunavir après l'administration orale de PREZISTA®/rtv à 600/100 mg deux fois par jour [sur la base d'un échantillon réduit, soit 285 patients de l'étude TMC114-C214 et 119 patients (données intégrées) des études TMC114-C202 et TMC114-C213] et de PREZISTA®/rtv à 800/100 mg une fois par jour [sur la base d'un échantillon réduit, soit 335 patients de l'étude TMC114-C211 et 280 patients de l'étude TMC114-C229] à des patients infectés par le VIH-1.

Tableau 29 : Analyses pharmacocinétiques de population estimatives du darunavir lorsque PREZISTA®/rtv est administré à raison de 800/100 mg une fois par jour (étude TMC114-C211, analyse à 48 semaines, et étude TMC114-C229, analyse à 48 semaines) et à raison de 600/100 mg deux fois par jour (étude TMC114-C214, analyse à 48 semaines et données intégrées des études TMC114-C213 et TMC114-C202, analyse primaire à 24 semaines)					
Paramètre	Étude TMC114-C211 PREZISTA®/rtv à 800/100 mg une fois par jour n = 335	Étude TMC114-C229 PREZISTA®/rtv à 800/100 mg une fois par jour n = 280	Étude TMC114-C214 PREZISTA®/rtv à 600/100 mg deux fois par jour n = 285	Étude TMC114-C229 PREZISTA®/rtv à 600/100 mg deux fois par jour n = 278	Études TMC114-C213 et TMC114-C202 (données intégrées) PREZISTA®/rtv à 600/100 mg deux fois par jour n = 119
ASC_{24h} (ng·h/ml)[†]					
Moyenne ± écart-type	93 026 ± 27 050	93 334 ± 28 626	116 796 ± 33 594	114 302 ± 32 681	124 698 ± 32 286
Médiane (intervalle)	87 854 (45 000-219 240)	87 788 (45 456-236 920)	111 632 (64 874-355 360)	109 401 (48 934-323 820)	123 336 (67 714-212 980)
C_{0h} (ng/ml)					
Moyenne ± écart-type	2 282 ± 1 168	2 160 ± 1 201	3 490 ± 1 401	3 386 ± 1 372	3 578 ± 1 151
Médiane (intervalle)	2 041 (368-7 242)	1 896 (184-7 881)	3 307 (1 517-13 198)	3 197 (250-11 865)	3 539 (1 255-7 368)

n = nombre de patients présentant des données
[†]L'ASC_{24h} est calculée sur la base de l'ASC_{12h}×2.

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale *in vitro*

Le darunavir montre une activité contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques de VIH-1 et les souches de laboratoire de VIH-2 dans les lignées de cellules T fortement infectées, les cellules mononucléaires du sang périphérique humain et les monocytes/macrophages humains avec des valeurs de CE₅₀ médiane allant de 1,2 à 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/ml). Le darunavir présente une activité antivirale *in vitro* contre une large gamme d'isolats primaires du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O de VIH-1 avec des CE₅₀ allant de < 0,1 à 4,3 nM.

Ces CE₅₀ sont nettement inférieures aux concentrations de toxicité cellulaire à 50 % situées entre 87 µM et > 100 µM. La CE₅₀ du darunavir augmente d'un facteur médian de 5,4 en présence du sérum humain.

Le darunavir a présenté une activité antivirale synergique quand il a été étudié en association avec les IP ritonavir, nelfinavir ou amprénavir, et une activité antivirale additive quand il a été étudié en association avec les IP indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir ou tipranavir, ainsi qu'avec les inhibiteurs nucléosidiques (nucléotidiques) de la transcriptase inverse (IN(t)TI) zidovudine, lamivudine, zalcitabine, didanosine, stavudine, abacavir, emtricitabine ou ténofovir, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) névirapine, delavirdine, étravirine ou éfavirenz et l'inhibiteur de fusion enfuvirtide. Aucun antagonisme n'a été observé *in vitro* entre le darunavir et ces différents antirétroviraux.

Résistance *in vitro*

La sélection *in vitro* du virus résistant au darunavir provenant du génotype sauvage du VIH-1 a été longue (plus de 2 ans). Les virus choisis ne pouvaient pas se développer en présence des concentrations de darunavir supérieures à 220 nM. Les virus choisis dans ces conditions et présentant une sensibilité réduite au darunavir (entre 23 et 50 fois) renfermaient deux à quatre substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. L'identification des facteurs déterminant la baisse de sensibilité au darunavir dans ces virus est actuellement à l'étude.

La sélection *in vitro* de VIH-1 résistant au darunavir (*fold change* de 53 à 641 des valeurs de CE₅₀) provenant de neuf souches de VIH-1 renfermant des mutations associées à la résistance (MAR) à de multiples IP a entraîné l'apparition d'un total de 22 mutations dans la protéase, parmi lesquelles on retrouvait L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V et I84V dans plus de 50 % des neuf isolats résistants au darunavir. Un minimum de huit de ces mutations *in vitro* sélectionnées, dont au moins deux étaient déjà présentes dans la protéase avant la sélection, étaient nécessaires dans la protéase du VIH-1 pour que le virus devienne résistant (FC > 10) au darunavir.

Dans 1 113 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir, et dans 886 isolats initiaux provenant des patients inscrits dans les essais TMC114-C213 (POWER 1) et TMC114-C202 (POWER 2) et dans l'analyse TMC114-C215 (POWER 3), seuls les sous-groupes présentant > 10 mutations associées à la résistance aux IP ont indiqué un FC médian > 10 pour le darunavir.

Résistance croisée *in vitro*

Une résistance croisée a été observée parmi différents IP. La diminution de la sensibilité au darunavir est < 10 fois pour 90 % des 3 309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir, ce qui indique que les virus résistants à la plupart des IP restent sensibles au darunavir.

Sept des neuf virus résistants au darunavir choisis parmi les virus résistants aux IP présentaient des données phénotypiques relatives au tipranavir. Six de ces virus présentaient un FC < 3 pour les CE₅₀ du tipranavir, indiquant une résistance croisée limitée entre ces deux IP.

Une résistance croisée entre le darunavir et les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de fusion ou les inhibiteurs de l'intégrase est peu probable étant donné que les cibles virales de ces inhibiteurs sont différentes.

Sélection *in vivo* de la résistance virale pendant le traitement par darunavir/ritonavir

D'après l'analyse après 192 semaines de l'essai TMC114-C211 (ARTEMIS), le nombre d'échecs virologiques était inférieur dans le groupe de patients ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die comparativement aux patients ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour (16,0 % par rapport à 20,5 %, respectivement). Parmi les échecs virologiques dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv présentant des données génotypiques appariées au départ et à l'évaluation, on a identifié quatre patients présentant un développement de MAR liées à des IP. Parmi les échecs virologiques dans le groupe sous lopinavir/ritonavir, on a identifié neuf patients présentant un développement de MAR liées à des IP. Ceci n'a pas été associé à une perte de sensibilité au lopinavir. Dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv et dans celui sous lopinavir/rtv, aucune mutation liée aux IP en cours de développement n'a été de type primaire (c.-à-d. majeur). Dans quatre cas d'échec virologique sous PREZISTA[®]/rtv et dans sept cas d'échec virologique sous lopinavir/ritonavir, un maximum de deux MAR en voie de développement liées aux INTI ont été identifiées à la position 184 (n = 9), lesquelles étaient associées à une baisse de sensibilité à l'emtricitabine (FTC) comprise dans le traitement de base fixe.

D'après l'analyse à 48 semaines de l'essai TMC114-C229 (ODIN), le nombre d'échecs virologiques était comparable dans le groupe de patients ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et dans celui ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. (22,1 % par rapport à 18,2 %, respectivement). Parmi les patients ayant présenté un échec virologique, sept patients (12 %) du groupe ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die ont développé des MAR liées à des IP, comparativement à quatre patients (10 %) du groupe ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. Seul un sujet, dans le groupe ayant reçu l'association darunavir/ritonavir die, a développé des mutations liées aux IP de type primaire (majeur) (V32I, M46I, L76V et I84V), qui comprenaient trois MAR liées au darunavir (V32I, L76V et I84V). L'apparition de ces MAR liées au darunavir a été associée à une perte de sensibilité au darunavir.

Tous les patients en échec virologique dans le groupe ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. sont restés sensibles au darunavir. Quatre patients (6,7 %) et trois patients (7,1 %) en échec virologique ont développé une ou deux MAR liées aux INTI respectivement dans le groupe ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et dans celui ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. Chez trois et deux de ces patients en échec virologique dans le groupe ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et dans celui ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d., respectivement, le développement de ces RAM liées aux INTI (V75I+M184V; M184V; T215Y dans le groupe « die » et M184V; M41L+T215Y dans le groupe « b.i.d. ») a été associé à une réduction de la sensibilité à un INTI compris dans le traitement de base.

Dans le cadre de l'analyse à 96 semaines de l'essai TMC114-C214 (TITAN), le nombre d'échecs virologiques était inférieur chez les patients ayant reçu PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. par

rapport aux patients sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d. (41/298 ou 13,8 % par rapport à 79/297 ou 25,6 %, respectivement). À l'examen des patients ayant subi l'échec sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et ayant présenté des génotypes et des phénotypes après le point de départ, on a constaté que six patients (6/39, soit 15 %) avaient développé des substitutions aux IP sous darunavir/ritonavir entraînant une baisse de sensibilité au darunavir. Dans cinq des six cas, on a observé des substitutions associées à une résistance aux IP au départ, ainsi que > 7 phénotypes pour le darunavir au départ. Chez les patients en échec virologique, les substitutions émergentes aux IP les plus fréquentes ont été les V32I, I47V, T74P et L76V.

Dans le groupe recevant le lopinavir/ritonavir, les données génotypiques au départ et à l'évaluation étaient disponibles pour 72 des 76 cas d'échec virologique. Lorsqu'on a comparé les patients ayant subi un échec virologique et dont les génotypes au départ et à l'évaluation étaient disponibles, on a constaté que les sujets traités par PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d., comparativement à ceux traités par lopinavir/ritonavir à 400/100 mg b.i.d., ont développé moins de mutations primaires (c.-à-d. majeures) contre les IP (7 par rapport à 25, respectivement) ou de MAR contre les INTI (4 par rapport à 20, respectivement) et moins de pertes de sensibilité à l'IP (3 par rapport à 17, respectivement) ou aux INTI (4 par rapport à 20, respectivement) qui étaient utilisés dans le schéma thérapeutique.

Dans le cadre d'une analyse regroupée des essais POWER et DUET, la proportion des patients ayant subi un rebond virologique (après une perte de charge virale $\geq 1,0 \log_{10}$ au-dessous du niveau de départ) a été de 17,6 % (188 patients sur 1 071). Les données génotypiques au départ et à l'évaluation étaient disponibles chez 185 des 188 cas de rebond. Les mutations contre la protéase les plus fréquentes, dans ≥ 20 % des isolats provenant de patients ayant connu un échec virologique par rebond, ont été V32I, I54L et L89V. Les substitutions d'acides aminés apparues dans 10 à 20 % des isolats correspondaient aux mutations V11I, I13V, L33F, I50V et F53L. La proportion de patients n'ayant connu aucune suppression virale (n'ayant jamais obtenu de perte de charge virale $\geq 1,0 \log_{10}$ au-dessous du niveau de départ qui soit observée lors de deux visites consécutives) a été de 19,7 % (211 patients sur 1 071). Les données génotypiques au départ et à l'évaluation étaient disponibles dans 197 des 211 cas d'absence de suppression virale. Les mutations contre la protéase les plus fréquentes apparues chez au moins 20 % des patients ne présentant aucune suppression virale ont été V32I et I54L. Les mutations V11I, I15V, L33F, I47v et L89V ont été observées chez 10 à 20 % de ces patients sans suppression virale.

Résistance croisée *in vivo* avec d'autres inhibiteurs de la protéase

Parmi les échecs virologiques de l'essai ARTEMIS, aucune résistance croisée à d'autres IP n'a été observée.

Parmi les virus isolés des patients recevant PREZISTA[®]/rtv à 800/100 mg die et ayant subi un échec virologique dans le cadre de l'essai ODIN, 98 % sont restés sensibles au darunavir après le traitement. Au sein du même groupe de patients, 96 à 100 % de ceux qui étaient sensibles au départ à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au saquinavir ou au tipranavir sont demeurés sensibles à ces inhibiteurs de la protéase après le traitement. Parmi les patients en échec virologique recevant PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d., aucune résistance croisée à d'autres IP n'a été observée.

Dans le cadre de l'essai TITAN, le nombre d'échecs virologiques était inférieur dans le groupe sous darunavir/ritonavir comparativement au groupe sous lopinavir/ritonavir, et moins de cas d'échec virologique chez les patients traités par le darunavir/ritonavir que de cas traités par le lopinavir/ritonavir ont présenté une baisse de sensibilité aux IP. Parmi les virus isolés des patients recevant PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. et ayant subi un échec virologique dans le cadre de l'essai TITAN, 8 % de ceux qui étaient sensibles au darunavir au départ ont développé une baisse de sensibilité à ce médicament pendant le traitement. Au sein du même groupe de patients, 97 à 100 % de ceux qui étaient sensibles au départ à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au saquinavir ou au tipranavir y sont demeurés sensibles après le traitement par PREZISTA[®]/rtv.

Parmi les virus isolés des patients ayant présenté un échec virologique par rebond dans le groupe sous PREZISTA[®]/rtv à 600/100 mg b.i.d. dans le cadre des essais POWER et DUET, 85 % de ceux qui étaient sensibles au darunavir au départ ont développé une baisse de sensibilité à ce médicament pendant le traitement. Au sein du même groupe de patients, 71 % des virus qui étaient sensibles au tipranavir au départ sont demeurés sensibles à ce médicament après le traitement. Dans le cadre des essais POWER, les patients présentant une résistance au tipranavir (FC > 3) au départ ont présenté un changement moyen de la charge virale à la semaine 24 de -1,38 log₁₀. La résistance croisée aux autres IP n'a pas pu être étudiée dans le cas des essais POWER et DUET, car la plupart des virus étaient déjà résistants à ces IP au départ. Les patients résistants à tous les IP au départ (sauf le tipranavir) ont présenté une variation moyenne de la charge virale de -1,57 log₁₀ à la semaine 24.

Génotype ou phénotype au départ et évolution virologique

Dans le cas d'une analyse combinée des groupes sous 600/100 mg b.i.d. des essais POWER et DUET, la présence au départ d'au moins trois des mutations spécifiques du darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V) était associée à une diminution de la réponse virologique à PREZISTA[®]/rtv. Chez les patients ayant reçu un traitement précoce (TITAN), trois de ces mutations (ou plus) ont été trouvées chez seulement 4 % des patients au départ.

Tableau 30 : Réponse (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 24) sous PREZISTA®/rtv à 600/100 mg b.i.d. en fonction du génotype de départ* et de l'utilisation de l'enfuvirtide : Analyse des essais POWER et DUET selon le traitement reçu			
Nombre de mutations au départ[†]	Tous les patients % n/total	Pas d'utilisation/ réutilisation de l'ENF % n/total	Utilisation de l'ENF pour la première fois % n/total
Nombre global	45 % 455/1 014	39 % 290/741	60 % 165/273
0 à 2	54 % 359/660	50 % 238/477	66 % 121/183
3	39 % 67/172	29 % 35/120	62 % 32/52
≥ 4	12 % 20/171	7 % 10/135	28 % 10/36

[†] Nombre de mutations de la liste de mutations associées à une baisse de la réponse à PREZISTA®/rtv (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V)

Le phénotype au départ pour le darunavir (décalage de la sensibilité par rapport à la référence) s'est révélé être le meilleur facteur de prédiction de la réponse virologique. Le tableau 31 présente les taux de réponse en fonction du phénotype au départ pour le darunavir. Ces données sont présentées pour renseigner les cliniciens sur la probabilité de réponse virologique en fonction de la sensibilité préthérapeutique au darunavir.

Tableau 31 : Réponse (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 24) sous PREZISTA®/rtv à 600/100 mg b.i.d. en fonction du phénotype de départ pour le darunavir et de l'utilisation de l'enfuvirtide : Analyse des essais POWER et DUET selon le traitement reçu			
Phénotype pour le darunavir au départ	Tous les patients % n/total	Pas d'utilisation/ réutilisation de l'ENF % n/total	Utilisation de l'ENF pour la première fois % n/total
Nombre global	45 % 455/1 014	39 % 290/741	60 % 165/273
≤ 10	55 % 364/659	51 % 244/477	66 % 120/182
10 à 40	29 % 59/203	17 % 25/147	61 % 34/56
> 40	8 % 9/118	5 % 5/94	17 % 4/24

Quand on décide d'un nouveau schéma thérapeutique pour des patients qui n'ont pas répondu à un traitement antirétroviral, on doit prendre en considération et examiner de près les antécédents thérapeutiques et les résultats des tests de résistance dans la mesure du possible.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicologie animale ont été réalisées avec le darunavir seul, chez des souris, des rats et des chiens, et avec l'association darunavir/ritonavir chez les rats et les chiens.

Dans les études de toxicologie chronique réalisées chez les rats et les chiens, on n'a observé que des effets limités du traitement avec le darunavir. Chez le rat, les principaux organes affectés étaient le système hématopoïétique, le système de coagulation du sang, le foie et la thyroïde, et les effets toxiques ont été observés aux doses de 100 mg/kg/jour ou plus et à des expositions inférieures aux niveaux cliniques. Une baisse variable mais limitée des paramètres liés aux globules rouges a été observée, ainsi que des augmentations du temps de céphaline activé. Les changements observés au niveau du foie et de la thyroïde étaient considérés comme reflétant une réponse adaptative à l'induction enzymatique chez le rat plutôt qu'un effet indésirable. Dans les études de toxicité de l'association avec le ritonavir, aucun autre organe sensible à la toxicité n'a été signalé chez le rat. Chez le chien, aucun effet toxique majeur n'a été observé et aucun organe cible principal n'a été identifié comme étant affecté par des doses s'élevant jusqu'à 120 mg/kg/jour et à des expositions équivalentes à l'exposition clinique à la dose recommandée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène du darunavir a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Des doses quotidiennes de 150, 450 et 1 000 mg/kg ont été administrées à des souris, et des doses de 50, 150 et 500 mg/kg ont été administrées à des rats. Une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles et les femelles des deux espèces. Des adénomes folliculaires thyroïdiens ont été relevés chez le rat mâle. L'administration de darunavir n'a pas causé d'augmentation statistiquement significative de l'incidence d'autres néoplasmes bénins ou malins chez la souris ou le rat. Les effets hépatocellulaires observés chez les rongeurs sont considérés comme étant d'une pertinence limitée pour l'être humain. L'administration répétée de darunavir à des rats a entraîné une induction enzymatique hépatique microsomale et une augmentation de l'élimination hormonale thyroïdienne, ce qui prédispose le rat, mais pas l'être humain, à des néoplasmes thyroïdiens. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques (d'après l'ASC) au darunavir étaient comprises entre 0,4 et 0,7 fois (souris) et entre 0,7 et 1 fois (rats) celles observées chez l'être humain aux doses thérapeutiques recommandées (600/100 mg deux fois par jour ou 800/100 mg une fois par jour). Le darunavir ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris le test de mutation inverse bactérienne (Ames), le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Reproduction et développement

On a étudié la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats, des études de tératogénicité ont été réalisées chez des souris, des rats et des lapins et l'étude du développement prénatal et postnatal a été réalisée chez des rats.

Dans l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, on a observé une baisse

significative du gain pondéral avec réduction proportionnelle ultérieure du nombre des ovulations, entraînant une diminution du nombre des fœtus vivants chez des rates traitées avec 1 000 mg/kg. Par ailleurs, on n'a observé aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité avec un traitement par darunavir à des doses s'élevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux observés chez l'être humain à la dose clinique recommandée (ASC-0,5 fois). Jusqu'à ce même niveau posologique, on n'a pas observé d'effet tératogène avec le darunavir chez les rats ou les lapins recevant uniquement le darunavir ni chez les souris recevant l'association darunavir/ritonavir. Les niveaux d'exposition étaient plus faibles que ceux obtenus avec la dose clinique recommandée chez l'être humain. Dans l'évaluation du développement prénatal et postnatal chez les rats, le darunavir, seul ou avec le ritonavir, a entraîné une baisse passagère du gain pondéral de la progéniture pendant la période de lactation. Cette baisse a été attribuée à l'exposition au médicament par l'entremise du lait maternel. Aucune fonction post-sevrage n'a été modifiée par le darunavir utilisé seul ou en association avec le ritonavir.

Chez de jeunes rats recevant des doses directes de darunavir (allant de 20 mg/kg à 1 000 mg/kg) jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, une mortalité a été observée, de même que des convulsions chez certains animaux. Dans cet intervalle d'âge, les expositions plasmatiques, hépatiques et cérébrales étaient dépendantes de la dose et de l'âge et étaient considérablement supérieures à celles observées chez des rats adultes. Ces résultats ont été attribués à l'ontogénie des enzymes hépatiques du CYP450 participant au métabolisme du darunavir et à l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique. Aucune mortalité liée au traitement n'a été relevée chez les jeunes rats ayant reçu 1 000 mg/kg de darunavir (dose unique) à l'âge de 26 jours ou de 500 mg/kg (dose répétée) de l'âge de 23 à 50 jours, et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez des rats adultes. Chez l'être humain, l'activité des enzymes métabolisant le médicament commence à avoisiner les valeurs adultes dès l'âge de trois ans.

RÉFÉRENCES

1. Clotet B, Bellos N, Molina J, Cooper D *et al.* Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2 a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007;369:1169-78.
2. De Meyer S, Vangeneugden T, Van Baelen B *et al.* Resistance profile of darunavir: Combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:379-388.
3. Haubrich R, Berger D, Chiliade P *et al.* Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: POWER 2. *AIDS* 2007;21:F11-F18.
4. Hill A, Wilson, Hemmet. Analysis of costs by CD4 count category for the darunavir/r 600/100 mg bid and control PI arms of POWER 1 and 2 trials. *HIV Clin Trials* 2007;8:303-10.
5. Katlama C. The POWER and TITAN trials: darunavir/ritonavir in the management of HIV-infected patients. *Future HIV Therapy* 2008;2(3):229-245.
6. Katlama C, Esposito R, Gatell J *et al.* Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 2007;21(4):395-402.
7. Mills A, Nelson M, Jayaweera D *et al.* Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009;23:1679-1688.
8. Molina J, Cohen C, Katlama C *et al.* Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *J AIDS* 2007;46:24-31 [publication en ligne, 5 juillet 2007].
9. Rachlis A, Clotet B, Baxter J *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007;8(4):213-20.
10. Valdez-Madruga J, Berger D, McMurchie M *et al.* Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007;370(9581):49-58.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr[®] PREZISTA[®]
comprimés de darunavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PREZISTA[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PREZISTA[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PREZISTA[®] est un comprimé oral qui, lorsqu'il est administré en association avec du ritonavir ou d'autres agents antirétroviraux, est utilisé pour le traitement de l'infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes et les enfants de six ans ou plus qui ont déjà pris des médicaments anti-VIH. Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise). PREZISTA[®] est un type de médicament anti-VIH appelé inhibiteur de la protéase.

PREZISTA[®] ne réduit pas le risque de transmettre le VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à votre sang. Pour votre santé et celle des autres, il est important de toujours adopter des pratiques sexuelles à faible risque en utilisant un condom en latex ou en polyuréthane, ou une autre méthode mécanique pour limiter le risque de contact sexuel avec tout liquide organique, comme le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Il ne faut jamais utiliser des aiguilles usagées ou partager des aiguilles.

Si vous avez des questions sur la manière de prévenir la transmission du VIH à d'autres personnes, adressez-vous à votre médecin.

Les effets de ce médicament :

PREZISTA[®] bloque la protéase du VIH, une enzyme nécessaire à la multiplication du VIH. Utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH, PREZISTA[®] peut contribuer à réduire la quantité de VIH dans votre sang (ce qu'on appelle la « charge virale ») et augmenter votre compte des cellules CD4+ (cellules T). L'infection au VIH détruit les cellules CD4+ qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre l'infection. Une baisse de la quantité de VIH dans votre sang et une augmentation du compte de cellules CD4+ peuvent renforcer votre système immunitaire.

On prend toujours PREZISTA[®] en même temps que 100 mg de ritonavir (NORVIR[®]) et en association avec d'autres médicaments anti-VIH. PREZISTA[®] doit également être pris avec de la nourriture.

PREZISTA[®] ne permet pas une guérison définitive de l'infection au VIH ni du sida. Il n'existe actuellement aucun

traitement définitif de l'infection au VIH. Les personnes qui prennent PREZISTA[®] peuvent tout de même développer des infections ou d'autres problèmes associés à l'infection au VIH. C'est pourquoi il est très important de continuer à vous faire suivre par un médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous devez décider, en consultation avec votre médecin, si le traitement par PREZISTA[®] vous convient.

Ne prenez pas PREZISTA[®] :

- si vous êtes allergique au darunavir ou à tout autre ingrédient de PREZISTA[®] (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont** »)
- si vous êtes allergique au ritonavir (NORVIR[®])
- si vous avez une maladie grave du foie
- si vous prenez l'un des types de médicaments suivants, parce que vous pourriez développer des effets secondaires graves.

Type de médicament

Exemples de noms génériques (noms de marque)

Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1
(pour traiter une prostate élargie)

alfuzosine

Antiarythmiques
(pour traiter un rythme cardiaque irrégulier)

bépridil¹
lidocaïne
quinidine
amiodarone (Cordarone[®])

Antihistaminiques
(pour traiter les symptômes d'allergie)

astémizole¹
terféndine¹

Antimycobactériens
(pour traiter la tuberculose)

rifampicine (Rifadin[®], Rifater[®])

Dérivés de l'ergot de seigle
(pour traiter la migraine et les maux de tête)

dihydroergotamine (Migranal[®])
ergonovine
ergotamine (Cafergot[®])

méthylergonovine

Agents de motilité gastro-intestinale
(pour traiter certains problèmes digestifs)

cisapride¹

Produits à base de plantes médicinales
(pour améliorer l'humeur)

millepertuis commun

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
également appelés statines

lovastatine (Mevacor[®])
simvastatine (Zocor[®])

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
---------------------------	---

(pour diminuer le taux de cholestérol)

Agents neuroleptiques (pour traiter des troubles psychiatriques)	pimozide (Orap [®])
--	-------------------------------

Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	sildénafil (Revatio [®])
---	------------------------------------

Agents sédatifs/ hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)	midazolam triazolam (Halcion [®])
---	--

¹ Le bépridil, l'astémizole, la terfénadine et le cisapride ne sont plus commercialisés au Canada.

L'ingrédient médicamenteux est :
le darunavir (substance active).

Chaque comprimé à 75 mg contient 81,31 mg d'éthanolate de darunavir, correspondant à 75 mg de darunavir.

Chaque comprimé à 150 mg contient 162,62 mg d'éthanolate de darunavir, correspondant à 150 mg de darunavir.

Chaque comprimé à 400 mg contient 433,64 mg d'éthanolate de darunavir, correspondant à 400 mg de darunavir.

Chaque comprimé à 600 mg contient 650,46 mg d'éthanolate de darunavir, correspondant à 600 mg de darunavir.

Chaque comprimé à 800 mg contient 867,28 mg d'éthanolate de darunavir, correspondant à 800 mg de darunavir.

Les ingrédients non médicinaux sont :

silice anhydre colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Le noyau du comprimé à 800 mg contient aussi de l'hypromellose. Les comprimés à 75 mg et à 150 mg ont un enrobage par film OPADRY[®] II blanc (polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane), les comprimés à 400 mg et à 600 mg ont un enrobage par film OPADRY[®] II orange (polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, talc, laque d'aluminium au jaune orangé S) et les comprimés à 800 mg ont un enrobage par film OPADRY[®] II rouge foncé (polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge).

Les formes posologiques sont :

Comprimés à 75 mg
Comprimés à 150 mg
Comprimés à 400 mg
Comprimés à 600 mg
Comprimés à 800 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer un traitement par PREZISTA[®], informez votre médecin ou pharmacien si vous :

- souffrez de diabète. En général, les médicaments anti-VIH, comme PREZISTA[®], peuvent augmenter les taux de sucre dans le sang.
- avez une maladie du foie, incluant l'hépatite B et/ou C.
- souffrez d'hémophilie. Les médicaments anti-VIH, comme PREZISTA[®], peuvent augmenter le risque d'hémorragies.
- êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. On ignore si PREZISTA[®] peut être nocif pour l'enfant à naître. Vous et votre médecin devrez décider si la prise de PREZISTA[®] est le bon choix pour vous. Si vous prenez PREZISTA[®] pendant votre grossesse, demandez à votre médecin comment vous pouvez vous faire inscrire au Registre des grossesses sous traitement antirétroviral.
- allaitez votre enfant. N'allaitiez pas si vous prenez PREZISTA[®]. Vous ne devriez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH en raison du risque de transmission du VIH à votre nourrisson. Discutez avec votre médecin de la meilleure manière de nourrir votre enfant.
- êtes allergique aux sulfamides.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes, y compris le millepertuis (*Hypericum perforatum*). PREZISTA[®] et de nombreux médicaments peuvent avoir des interactions. Des effets secondaires graves se développeront parfois si on prend PREZISTA[®] avec certains autres médicaments (voir « **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament** »).

Vous ne devez pas prendre PREZISTA[®] en même temps que le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine ou le millepertuis, étant donné que ces combinaisons pourraient faire baisser de façon significative la quantité de PREZISTA[®] dans le sang et réduire ainsi ses effets.

Vous ne devez pas prendre PREZISTA[®] en association avec le vardénafil, car cela pourrait poser un risque accru d'effets secondaires du vardénafil, tels qu'une baisse de la tension artérielle, des changements visuels ou une érection du pénis se prolongeant au-delà de 4 heures.

Signalez à votre médecin si vous prenez des contraceptifs à base d'œstrogène. PREZISTA[®] peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogène (contrôle des naissances). Par conséquent, il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes de contraception non hormonales, tel le condom.

Signalez à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH (par exemple, de la rilpivirine). PREZISTA[®] peut être associé à certains médicaments anti-

VIH mais n'est pas recommandé avec d'autres.

Signalez à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Anticoagulants (pour prévenir la coagulation des globules rouges)	warfarine (Coumadin [®])
Anticonvulsivants (pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions)	carbamazépine (Tegretol [®]) phénobarbital phénytoïne (Dilantin [®])
Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)	colchicine
Anti-infectieux (pour traiter les infections bactériennes)	clarithromycine (Biaxin [®])
Antifongiques (pour traiter les infections fongiques)	kétoconazole (Nizoral [®]) itraconazole (Sporanox [®]) voriconazole (Vfend [®])
Antimycobactériens (pour traiter les infections bactériennes)	rifabutine (Mycobutin [®]) rifampicine (Rifadin [®] , Rifater [®])
Inhibiteurs calciques (pour traiter les maladies du cœur)	félodipine nifédipine (Adalat [®]) nicardipine
Corticostéroïdes (pour traiter l'inflammation ou l'asthme)	dexaméthasone propionate de fluticasone (Advair Diskus [®] , Cutivate [®] , Flonase [®] , Flovent Diskus [®])
Antagonistes des récepteurs endothéliaux (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	bosentan (Tracleer [®])
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pour abaisser les taux de cholestérol)	atorvastatine (Lipitor [®]) lovastatine (Mevacor [®]) pravastatine (Pravachol [®]) simvastatine (Zocor [®]) rosuvastatine (Crestor [®])
Immunosuppresseurs (pour prévenir les rejets d'organes)	cyclosporine (Sandimmune [®] , Neoral [®]) tacrolimus (Prograf [®]) sirolimus (Rapamune [®])
Bêta-2 agonistes en inhalation	salmétérol (Advair [®])

Type de médicament

Exemples de noms génériques (noms de marque)

Analgésiques narcotiques

méthadone
buprénorphine/naloxone (Suboxone^{MC})

Inhibiteurs de la protéase NS3-4A :

(pour traiter le virus de l'hépatite C [VHC])

bocéprévir (Victrelis^{MC})
télaprévir (Incivek^{MC})

Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter la dysfonction érectile)

sildénafil (Viagra[®])
vardénafil (Levitra[®])
tadalafil (Cialis[®])

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

(pour traiter la dépression, l'anxiété ou le trouble panique)

paroxétine (Paxil[®])
sertraline (Zoloft[®])

Dites à votre médecin si vous prenez des médicaments que vous avez obtenus sans ordonnance.

Cette liste n'est pas une énumération complète des médicaments que vous devriez signaler à votre médecin. Assurez-vous de connaître et de prendre note de tous les médicaments que vous prenez et gardez-en une liste sur vous. Montrez cette liste à tous vos médecins et pharmaciens chaque fois que vous obtenez un nouveau médicament. Votre médecin et votre pharmacien pourront chacun vous dire si vous pouvez prendre ces médicaments avec PREZISTA[®]. Ne commencez pas à prendre de nouveaux médicaments pendant votre traitement par PREZISTA[®] sans en parler d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien une liste des médicaments qui peuvent avoir des interactions avec PREZISTA[®].

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours PREZISTA[®] en suivant exactement les directives de votre médecin. En cas de doute, il faut vérifier auprès de votre médecin.

Dose habituelle :

Prenez les comprimés PREZISTA[®] chaque jour en suivant exactement la prescription de votre médecin. Vous devez prendre le ritonavir (NORVIR[®]) en même temps que PREZISTA[®].

Adultes :

- Chez les adultes n'ayant jamais pris de médicaments anti-VIH, la dose habituelle est de 800 mg (deux comprimés à 400 mg ou un comprimé à 800 mg) de PREZISTA[®], avec 100 mg (une capsule à 100 mg) de ritonavir (NORVIR[®]), une fois par

jour, tous les jours.

- Chez les adultes ayant déjà pris des médicaments anti-VIH, la dose est de 800 mg (deux comprimés à 400 mg ou un comprimé à 800 mg) de PREZISTA[®], avec 100 mg (une capsule à 100 mg) de ritonavir (NORVIR[®]), une fois par jour, *tous les jours*, **OU** 600 mg (un comprimé à 600 mg) de PREZISTA[®], avec 100 mg (une capsule à 100 mg) de ritonavir (NORVIR[®]), deux fois par jour, *tous les jours*. Veuillez déterminer avec votre médecin la dose qui vous convient.

Enfants :

- Pour les enfants âgés d'au moins 6 ans, pesant au moins 44 lb (20 kg) et ayant déjà pris des médicaments anti-VIH, le médecin de votre enfant choisira la posologie appropriée en fonction de son poids. Il vous donnera des renseignements précis sur le nombre de comprimés PREZISTA[®] et la quantité de ritonavir (NORVIR[®]) (capsules ou solution) que votre enfant doit prendre. Dans le cas où votre enfant ne tolérerait pas la solution orale de ritonavir, prenez conseil auprès de son médecin.

Si vous avez des questions concernant l'heure de la prise de PREZISTA[®] et du ritonavir (NORVIR[®]), votre médecin peut vous aider à décider d'un horaire qui vous convient.

Vous devez toujours prendre PREZISTA[®] et le ritonavir (NORVIR[®]) avec des aliments. Le type de nourriture n'est pas important.

Continuez à prendre PREZISTA[®] et le ritonavir (NORVIR[®]) jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Prenez la quantité exacte de PREZISTA[®] et de ritonavir (NORVIR[®]) que votre médecin vous a prescrite, dès le tout début du traitement. Pour être sûr que la prise de PREZISTA[®] et du ritonavir (NORVIR[®]) vous soit bénéfique, vous ne devez pas omettre des doses ni interrompre le traitement. Si vous ne prenez pas PREZISTA[®] et le ritonavir (NORVIR[®]) comme prescrit, les effets bénéfiques de PREZISTA[®] et du ritonavir (NORVIR[®]) pourraient être réduits ou même disparaître complètement.

Si votre médecin vous a prescrit de la didanosine entérosoluble avec PREZISTA[®] et du ritonavir, vous devez prendre la didanosine deux heures avant ou deux heures après l'association PREZISTA[®]/ritonavir.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Patients prenant 800 mg de PREZISTA[®] une fois par jour :

Si vous oubliez de prendre une dose de PREZISTA[®] (deux comprimés à 400 mg ou un comprimé à 800 mg)

ou de ritonavir (NORVIR[®]) et que plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, attendez et prenez la dose suivante de PREZISTA[®] (deux comprimés à 400 mg ou un comprimé à 800 mg) et de ritonavir (NORVIR[®]) à l'heure habituelle. Si vous oubliez de prendre une dose de PREZISTA[®] (deux comprimés à 400 mg ou un comprimé à 800 mg) ou de ritonavir (NORVIR[®]) et que moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement la dose oubliée de PREZISTA[®] (deux comprimés à 400 mg ou un comprimé à 800 mg) et de ritonavir (NORVIR[®]). Puis prenez la dose suivante de PREZISTA[®] (deux comprimés à 400 mg ou un comprimé à 800 mg) et de ritonavir (NORVIR[®]) à l'heure habituelle.

Patients prenant 600 mg de PREZISTA[®] deux fois par jour :

Si vous oubliez de prendre une dose de PREZISTA[®] ou de ritonavir (NORVIR[®]) et que plus de six heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, attendez et prenez la dose suivante de PREZISTA[®] et de ritonavir (NORVIR[®]) à l'heure habituelle. Si vous oubliez de prendre une dose de PREZISTA[®] ou de ritonavir (NORVIR[®]) et que moins de six heures se sont écoulées depuis l'heure de la prise habituelle, prenez immédiatement votre dose oubliée de PREZISTA[®] et de ritonavir (NORVIR[®]). Puis prenez la dose suivante de PREZISTA[®] et de ritonavir (NORVIR[®]) à l'heure habituelle.

Si vous oubliez de prendre une dose de PREZISTA[®] ou de ritonavir (NORVIR[®]), ne doublez pas la dose suivante pour compenser. Ne prenez pas une dose supérieure ou inférieure à la dose prescrite de PREZISTA[®] ou de ritonavir (NORVIR[®]).

N'arrêtez pas de prendre PREZISTA[®] sans d'abord en discuter avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments sur ordonnance, PREZISTA[®] peut entraîner des effets secondaires. La liste suivante d'effets secondaires signalés avec PREZISTA[®], pris seul ou avec d'autres médicaments anti-VIH, n'est pas exhaustive. Ne vous fiez pas uniquement à ce dépliant pour tous les détails sur les effets secondaires. Votre médecin pourra discuter avec vous d'une liste plus complète d'effets secondaires.

Des troubles du foie pouvant parfois être graves ont été signalés. Avant d'instaurer le traitement par PREZISTA[®], votre médecin devrait effectuer des examens de sang. Si vous avez une hépatite B ou C chronique, votre médecin devrait surveiller vos examens de sang plus souvent, car vous courez un risque accru de développer des problèmes du foie. Discutez avec lui des signes et des symptômes des troubles du foie. Parmi ces signes et symptômes, on compte : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées (couleur du thé), selles de couleur pâle, nausées, vomissements, perte d'appétit ou douleur, gêne ou sensibilité du côté droit du corps sous les côtes.

Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés chez 10,3 % des patients recevant PREZISTA®. Des éruptions cutanées (de sévérité généralement légère à modérée) peuvent survenir plus fréquemment chez les patients prenant PREZISTA® en même temps que du raltégravir que chez les patients prenant soit l'un, soit l'autre de ces médicaments. Communiquez immédiatement avec votre médecin en cas d'apparition d'une éruption cutanée. Votre médecin vous indiquera si vos symptômes peuvent être pris en charge en poursuivant le traitement ou si vous devez arrêter de prendre PREZISTA®.

Chez certains patients, PREZISTA® aurait causé une éruption cutanée sévère ou mettant la vie en danger. **Si vous développez une éruption cutanée sévère (p. ex. ampoules, peau qui pèle, etc.) pouvant être accompagnée de symptômes tels que fièvre, fatigue, douleur musculaire et troubles du foie, cessez immédiatement de prendre PREZISTA® et communiquez avec votre médecin.**

Les autres effets secondaires graves pertinents rapportés peu fréquemment ou rarement ont été l'inflammation du foie ou du pancréas, l'augmentation des taux de lipides dans le sang, le diabète et des changements au niveau de la répartition des graisses dans le corps.

Les effets secondaires les plus fréquents incluent la diarrhée, les nausées, les maux de tête, la douleur abdominale et les vomissements.

Certains effets secondaires sont typiques des médicaments anti-VIH de la même famille que PREZISTA®. Ce sont :

- un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) et le diabète. Cela peut se produire chez les patients prenant PREZISTA® ou d'autres inhibiteurs de la protéase. Certains patients atteints de diabète avant le traitement avec PREZISTA® peuvent connaître une aggravation de leur diabète. D'autres peuvent développer le diabète pendant le traitement avec PREZISTA®. Certains patients devront modifier leur traitement antidiabétique. D'autres pourraient nécessiter un nouveau médicament antidiabétique.
- une augmentation des saignements chez les patients atteints d'hémophilie. Cela pourrait se produire chez les patients prenant PREZISTA® parce que ce problème a été signalé avec d'autres inhibiteurs de la protéase.
- des changements au niveau de la répartition des graisses dans le corps. Ces changements peuvent se produire chez les patients qui prennent des médicaments anti-VIH. Ils peuvent inclure une augmentation des graisses dans le haut du dos, au niveau de la nuque, du cou, des seins, dans la région du dos, du thorax et du ventre. De plus, les jambes, les bras et le visage peuvent perdre du tissu gras. On ignore la cause exacte de ces symptômes et leurs effets à long terme sur la santé.
- une élévation des taux de triglycérides et de cholestérol (des corps gras qui se trouvent dans votre sang). Votre médecin pourrait demander des analyses de sang.
- le développement d'une pancréatite (inflammation du

pancréas) accompagnée de symptômes tels que douleur abdominale, nausées et vomissements. Si vous éprouvez ces symptômes pendant que vous prenez PREZISTA®, communiquez avec votre médecin.

- un syndrome de reconstitution immunitaire. Chez certains patients présentant un stade avancé d'infection au VIH (sida) et des antécédents d'infections opportunistes, l'apparition de signes et de symptômes d'inflammation liés à des infections antérieures est possible peu de temps après le début du traitement anti-VIH. On pense que ces symptômes sont dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre des infections qui auraient pu être présentes dans l'organisme sans symptômes évidents.

Avisez rapidement votre médecin de l'apparition de ces symptômes ou de tout autre symptôme inhabituel. Si le problème persiste ou s'aggrave, obtenez des soins médicaux.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	<u>Éruption cutanée sévère pouvant parfois mettre la vie en danger</u> (ampoules, peau qui pèle) et pouvant être accompagnée de symptômes tels que fièvre, fatigue, douleur musculaire et troubles du foie.			✓
	<u>Troubles du foie</u> accompagnés de symptômes tels que jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées (couleur du thé), selles pâles, nausées, vomissements, perte d'appétit, ou douleur, gêne ou sensibilité du côté droit du corps sous les côtes.		✓	
	<u>Diabète</u> accompagné de symptômes tels que soif intense,			

mictions fréquentes, suralimentation, perte de poids inexplicée, mauvaise cicatrisation des plaies, infections.		✓	
Inflammation du pancréas accompagnée de symptômes tels que douleurs abdominales, nausées et vomissements.		✓	

indésirables sont disponibles sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : septembre 2012

Tous les noms commerciaux mentionnés sont des marques déposées de leurs fabricants respectifs.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

PREZISTA® doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez les comprimés PREZISTA® à température ambiante entre 15 et 30 °C. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez des questions sur la façon de conserver vos comprimés.

Ce médicament est prescrit pour votre problème de santé spécifique. Ne l'utilisez pour aucune autre affection et ne le remettez pas à une autre personne. Conservez PREZISTA® et tous vos médicaments hors de la portée des enfants. Si vous pensez avoir pris une quantité supérieure à la dose prescrite de ce médicament, communiquez avec le centre antipoison le plus proche ou présentez-vous à un service d'urgence immédiatement.

Ce dépliant présente un résumé des renseignements sur PREZISTA®. Si vous avez des questions sur PREZISTA® ou le VIH, adressez-vous à votre médecin.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets