

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-DARUNAVIR

Comprimés de darunavir

Comprimés, 600 mg et 800 mg, orale

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

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
02 janvier 2020

Date de révision :
15 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271086

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement	16
7.1.3 Enfants.....	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	17
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	23

8.4	Résultats hématologiques et biologiques anormaux	24
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	30
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
9.1	Interactions médicamenteuses graves	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	32
9.4	Interactions médicament-médicament.....	33
9.5	Interactions médicament-aliment	69
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	69
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	70
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	70
10.1	Mode d'action.....	70
10.2	Pharmacodynamie	70
10.3	Pharmacocinétique	70
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	78
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	79
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	79
14	ESSAIS CLINIQUES	79
14.1	Essais cliniques par indication.....	80
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	99
15	MICROBIOLOGIE	104
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	109
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	111
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	112

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-DARUNAVIR (darunavir), administré en concomitance avec du ritonavir à 100 mg et avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection au VIH-1 chez les patients pesant ≥ 40 kg.

Pour une description des données cliniques à l'appui de cette indication, voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

Enfants (≥ 40 kg) :

APO-DARUNAVIR, co-administré avec du ritonavir à faible dose et d'autres agents antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection au VIH-1 chez les patients pédiatriques de 3 ans ou plus ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur le darunavir 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 lors de l'administration et de la surveillance du traitement par APO-DARUNAVIR chez les 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-DARUNAVIR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa préparation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

APO-DARUNAVIR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (catégorie C de Child-Pugh).

L'administration d'APO-DARUNAVIR/ritonavir (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 (médicaments à index thérapeutique étroit). La co-administration d'APO-DARUNAVIR/rtv avec de la rifampicine ou du millepertuis est contre-indiquée, car cela peut réduire les concentrations plasmatiques de darunavir, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'installation d'une résistance au médicament. Les médicaments qui sont contre-indiqués avec APO-DARUNAVIR sont énumérés dans le tableau 1 (voir également [9.4 Interactions médicament-médicament](#), [tableau 13](#) et [tableau 14](#)).

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec APO-DARUNAVIR/rtv

Classe de médicaments	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec APO-DARUNAVIR/rtv
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1	alfuzosine
Antiarythmiques/antiangineux	amiodarone, dronedarone, ivabradine, lidocaïne (systémique)
Anticoagulants oraux directs (AOD)	apixaban, rivaroxaban
Antigoutteux	colchicine (chez les patients ayant une atteinte rénale et/ou hépatique)
Antimycobactériens	rifampicine
Antiviraux (antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C [VHC])	elbasvir/grazoprévir
Dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase/ autres agents réduisant les lipides sériques	lovastatine, simvastatine lomitapide
Neuroleptiques	lurasidone, pimozide
Antagonistes des opioïdes	naloxéol
Inhibiteurs de la PDE-5	sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)
Sédatifs/hypnotiques	triazolam

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On doit toujours administrer APO-DARUNAVIR (darunavir) avec du ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. On doit donc consulter les renseignements thérapeutiques sur le ritonavir avant d'instaurer le traitement par APO-DARUNAVIR/rtv. Les antécédents thérapeutiques et, s'ils sont disponibles, les résultats d'analyses génotypiques et phénotypiques doivent déterminer le recours au traitement par APO-DARUNAVIR/rtv (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Adultes](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Les patients qui ont de la difficulté à avaler les comprimés APO-DARUNAVIR doivent communiquer avec leur médecin dès que possible pour connaître les autres options thérapeutiques, comme une suspension orale.

Adultes

Les schémas posologiques oraux recommandés pour APO-DARUNAVIR chez les patients adultes sont de 800 mg en association avec du ritonavir (100 mg) une fois par jour et avec des aliments, ou de 600 mg en association avec du ritonavir (100 mg) deux fois par jour et avec des aliments. Le type de nourriture ne modifie pas l'exposition au darunavir (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)). La posologie d'APO-DARUNAVIR/rtv est présentée au tableau 2.

Tableau 2 : Dose recommandée des comprimés APO-DARUNAVIR administrés avec du ritonavir (100 mg) chez les patients adultes

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) ^a	Avec au moins une mutation associée à une résistance au darunavir (MAR DRV) ^a
800 mg d'APO-DARUNAVIR en association avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, avec des aliments	800 mg d'APO-DARUNAVIR en association avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, avec des aliments	600 mg d'APO-DARUNAVIR en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour, avec des aliments

^a MAR DRV : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

Il est recommandé d'effectuer un test de détermination du génotype du VIH chez les patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral. Toutefois, si le test n'est pas possible, il est recommandé d'administrer APO-DARUNAVIR/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 d'APO-DARUNAVIR (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). 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 d'APO-DARUNAVIR 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 [1 INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants

APO-DARUNAVIR/rtv ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques pesant moins de 40 kg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Patients pédiatriques pesant au moins 40 kg ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

La posologie recommandée d'APO-DARUNAVIR chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg, est basée sur le poids corporel (voir le [tableau 3](#)) et ne doit pas dépasser la posologie recommandée chez l'adulte (darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j.) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). APO-DARUNAVIR doit être administré avec du ritonavir deux fois par jour et avec des aliments. Le type de nourriture ne modifie pas l'exposition au darunavir (voir [9.5 Interactions médicament-aliment, Effet des aliments sur l'absorption orale](#)).

Avant de prescrire APO-DARUNAVIR à des enfants pesant 40 kg ou plus, il convient d'évaluer leur capacité à avaler des comprimés. Les patients qui ont de la difficulté à avaler les comprimés APO-DARUNAVIR doivent communiquer avec leur médecin dès que possible pour connaître les autres options thérapeutiques, comme une suspension orale.

Le tableau ci-dessous présente la posologie recommandée en fonction du poids chez des patients pédiatriques pesant 40 kg ou plus.

Tableau 3 : Posologie recommandée d'APO-DARUNAVIR en comprimés en association avec le ritonavir^b chez des enfants pesant 40 kg ou plus qui ont déjà été traités et qui présentent au moins une mutation associée à la résistance au darunavir (MAR-DRV)^a

	Poids corporel	Posologie (2 fois par jour avec de la nourriture)
(kg)	(lb)	
≥ 40 kg	≥ 88 lb	600 mg (6 mL) d'APO-DARUNAVIR et 100 mg de ritonavir deux fois par jour

^a MAR DRV : V11I, V321, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

^b Administré sous forme d'un comprimé ou d'une capsule ou avec une solution orale de ritonavir : 80 mg/mL

Patients pédiatriques n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

L'innocuité et l'efficacité de darunavir/rtv n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

Insuffisance hépatique

L'efficacité et l'innocuité du darunavir n'ont pas été établies chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Prise de didanosine

L'administration de la didanosine entérosoluble et l'administration du darunavir associé au ritonavir à faible dose doivent être séparées d'au moins 2 heures pour éviter des problèmes d'incompatibilité des préparations.

4.5 Dose oubliée

Patients prenant 600 mg d'APO-DARUNAVIR deux fois par jour

La dose omise doit être prise dès que possible, si l'omission est remarquée dans les 6 heures suivant l'heure habituelle. La dose suivante d'APO-DARUNAVIR et de ritonavir doit être prise à l'heure habituelle. Si on a omis de prendre une dose d'APO-DARUNAVIR ou de ritonavir et que plus de six heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, on prendra la dose suivante d'APO-DARUNAVIR et de ritonavir à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose.

Patients prenant 800 mg d'APO-DARUNAVIR une fois par jour

La dose omise (un comprimé de 800 mg) doit être prise dès que possible, si l'omission est remarquée dans les 12 heures suivant l'heure habituelle. La dose suivante d'APO-DARUNAVIR (un comprimé de 800 mg) et de ritonavir doit être prise à l'heure habituelle. Si on a omis de prendre une dose d'APO-DARUNAVIR (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 d'APO-DARUNAVIR (un comprimé de 800 mg) et de ritonavir à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

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

On ne connaît pas d'antidote spécifique au darunavir. Le traitement de la surdose de darunavir consiste à assurer les mesures de soutien habituelles avec surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Comme le darunavir se lie en grande partie aux protéines du plasma, la dialyse sera vraisemblablement peu efficace pour éliminer une quantité significative de la substance active.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 600 mg	alginate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage du comprimé contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium jaune soleil à 40 % et polyéthylèneglycol.
Orale	Comprimé à 800 mg	alginate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage du comprimé contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde ferreux

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
		et ferrique, oxyde de fer rouge et polyéthylène glycol.

APO-DARUNAVIR en comprimés à 600 mg

Les comprimés APO-DARUNAVIR à 600 mg sont de couleur orange, biconvexes, pelliculés et de forme ovale; ils portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « D600 » de l'autre. Chaque comprimé contient 600 mg de darunavir.

APO-DARUNAVIR en comprimés à 800 mg

Les comprimés APO-DARUNAVIR à 800 mg sont de couleur rouge foncé, biconvexes, pelliculés et de forme ovale; ils portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « D800 » sur l'autre. Chaque comprimé contient 800 mg de darunavir.

APO-DARUNAVIR en comprimés est présenté comme suit :

Comprimés à 600 mg — bouteilles de 60 comprimés et plaquettes alvéolées de 60 comprimés (6 rangées de 10)

Comprimés à 800 mg — bouteilles de 30 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 rangées de 10)

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

APO-DARUNAVIR (darunavir) doit être administré avec du ritonavir à faible dose pour assurer son effet thérapeutique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Si on ne co-administre pas correctement APO-DARUNAVIR avec du ritonavir, on obtiendra des taux plasmatiques réduits de darunavir 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, consulter la monographie du ritonavir.

APO-DARUNAVIR 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 présenter des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection au VIH-1.

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

En raison de l'inhibition du CYP3A par le darunavir, l'administration concomitante de darunavir et de quétiapine pourrait entraîner une augmentation de la concentration de quétiapine. Des effets indésirables graves et menaçant le pronostic vital liés à la quétiapine ont été signalés lors de l'utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A. Le darunavir ne doit pas être administré en association avec la quétiapine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Une surveillance et des réductions de dose pourraient être requises si nécessaire.

Cancérogénicité et mutagenèse

Le potentiel cancérogène du darunavir a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat sur 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [Génotoxicité](#)).

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [Génotoxicité](#)).

Endocrinologie et métabolisme

Diabète/hyperglycémie

On a signalé l'apparition d'un diabète, l'exacerbation d'un diabète existant et une hyperglycémie pendant la période de surveillance postcommercialisation chez des patients infectés par le VIH et traités par des 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 prendre en charge ces effets. Certains sujets ont présenté 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.

Hématologie

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 APO-DARUNAVIR/rtv.

Élévations lipidiques

Le traitement par darunavir a entraîné des augmentations des concentrations de cholestérol total et de triglycérides. Une évaluation des concentrations de triglycérides et de cholestérol doit être réalisée avant d'instaurer un traitement par APO-DARUNAVIR et à intervalles réguliers au cours du traitement. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge en fonction du tableau clinique. Voir le [tableau 11](#) et le [tableau 12](#) pour des obtenir des renseignements complémentaires sur les interactions médicamenteuses potentielles entre APO-DARUNAVIR et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou d'autres agents réduisant les lipides sériques.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

APO-DARUNAVIR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (catégorie C de Child-Pugh) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les patients ayant une atteinte hépatique légère ou modérée (catégorie A ou B de Child-Pugh, respectivement) doivent être étroitement surveillés.

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

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatite d'origine médicamenteuse (p. ex. hépatite aiguë, hépatite cytolitique) ont été signalés lors de l'utilisation darunavir /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 le darunavir/rtv.

Des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, mortels pour certains ont été signalés après la commercialisation du produit. Ils sont en général survenus chez des patients porteurs d'une infection par le VIH avancée et prenant de multiples médicaments en concomitance, ou présentant des maladies concomitantes dont une co-infection de type hépatite B ou C, et/ou un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. On n'a pas établi de relation causale avec le traitement par le darunavir/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 APO-DARUNAVIR/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 par APO-DARUNAVIR/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 APO-DARUNAVIR/rtv doivent 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

Pancréatique

Des cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par darunavir/rtv, notamment chez ceux qui avaient présenté une augmentation marquée du taux de triglycérides. Bien qu'une relation de cause à effet avec darunavir n'ait pas été établie, une élévation marquée des triglycérides est un facteur de risque de présenter une pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévations lipidiques](#)). Les patients présentant une infection par le 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 darunavir/rtv.

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Pendant la phase initiale de traitement, les patients répondant au traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (comme les infections au complexe *Mycobacterium avium* [MAC] ou au cytomégalovirus [CMV], la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou la tuberculose) qui peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, l'hépatite auto-immune, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont aussi été observés dans les cas de reconstitution immunitaire. Toutefois, le délai avant l'apparition de ces troubles est plus variable et ils peuvent même survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Fonction rénale

Insuffisance 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-1 présentant une atteinte rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min, n = 20). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance 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. 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Sensibilité et résistance

Le darunavir renferme une fraction sulfamide. On doit utiliser APO-DARUNAVIR (darunavir) 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 gravité des éruptions cutanées étaient similaires chez les patients avec et sans antécédents d'allergie aux sulfamides.

Peau

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, d'éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS) ainsi que des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés très rarement (< 0,01 %).

Si des signes ou des symptômes de réactions cutanées graves surviennent, il faut arrêter immédiatement le traitement par APO-DARUNAVIR. Ces signes peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter : 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) sont survenues chez 10,3 % des patients traités par darunavir (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il s'agissait en général d'éruptions d'intensité légère à modérée, qui sont souvent apparues dans les quatre premières semaines de traitement et qui se sont résolues avec la poursuite du traitement. Le taux d'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées chez les patients recevant

darunavir/rtv a été de 0,5 %.

Le darunavir renferme une fraction sulfamide. On doit utiliser APO-DARUNAVIR avec prudence chez les patients présentant une allergie connue aux sulfamides. Dans des études cliniques sur le darunavir/rtv, l'incidence et la gravité 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 ayant déjà été traités recevant un traitement combinant le darunavir/rtv + raltégravir par comparaison aux patients recevant darunavir sans raltégravir ou du raltégravir sans darunavir/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 gravité légère à modérée et n'ont pas entraîné de modification thérapeutique ou d'arrêt du traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation d'APO-DARUNAVIR pendant la grossesse est à proscrire à moins que l'avantage thérapeutique possible justifie le risque.

On ne dispose pas d'études pertinentes et bien contrôlées sur l'utilisation du darunavir chez les femmes enceintes.

Le darunavir/ritonavir (600/100 mg deux fois par jour, ou 800/100 mg une fois par jour) en association avec un traitement de base a été évalué au cours d'une étude clinique chez 36 femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, et le post-partum. Les données pharmacocinétiques démontrent que l'exposition au darunavir et au ritonavir dans le cadre d'un traitement antirétroviral était inférieure pendant la grossesse par comparaison au post-partum (6 à 12 semaines). Dans les deux groupes, la réponse virologique a été maintenue durant toute la durée de l'étude. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'a été signalée chez les nourrissons des 31 sujets restés sous traitement antirétroviral jusqu'à l'accouchement. L'association darunavir/ritonavir a été bien tolérée pendant la grossesse et le post-partum. Aucune nouvelle donnée sur l'innocuité n'a été signalée par rapport au profil d'innocuité connu du darunavir/ritonavir chez les sujets adultes infectés par le VIH-1 (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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 [16 TOXICOLOGIE NON](#)

[CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Le Registre des grossesses sous traitement antirétroviral a répertorié des cas prospectifs de femmes enceintes exposées à des schémas thérapeutiques contenant du darunavir. Ces grossesses ont abouti à des naissances vivantes et l'exposition a eu lieu au cours du premier trimestre dans la majorité des cas. Aucun problème d'innocuité associé au darunavir n'a été signalé à ce jour.

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 APO-DARUNAVIR. Nous encourageons les médecins à inscrire leurs patientes en composant le 1-800-258-4263.*

7.1.2 Allaitement

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 APO-DARUNAVIR (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 40 kg)

La pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du APO- DARUNAVIR n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques pesant moins de 40 kg.

Patients pédiatriques n'ayant jamais été traités par un antirétroviral

La pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du darunavir n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques n'ayant jamais été traités par un antirétroviral.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur le darunavir 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 lors de l'administration et de la surveillance du traitement par APO-DARUNAVIR 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 elles étaient de gravité 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 : augmentation des enzymes hépatiques (3,4 %), hypertriglycémie (2,9 %), augmentation des enzymes pancréatiques (2,7 %) et hypercholestérolémie (1,4 %). L'abandon du traitement en raison d'EIM a été fréquent (2,5 %). Les EIM ayant entraîné le plus fréquemment l'abandon du traitement ont été les suivants : augmentations des enzymes hépatiques (0,6 %), éruption cutanée (0,5 %), diarrhée (0,3 %) et nausées (0,3 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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 le darunavir/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 le darunavir/rtv à 800/100 mg une fois par jour 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 darunavir/rtv et à 12,7 % des patients du groupe LPV/rtv.

La majorité des effets indésirables médicamenteux signalés pendant le traitement par le

darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. étaient d'intensité légère. Les effets indésirables les plus fréquents du darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. ($\geq 5\%$), d'intensité au moins modérée (\geq grade 2), étaient la diarrhée, les céphalées et la douleur abdominale.

Les effets indésirables du darunavir/rtv à 800/100 mg une fois par jour 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 5.

Tableau 5 : Effets indésirables médicamenteux^a d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux qui ont reçu le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j.

Système, appareil ou organe, terme privilégié	Étude TMC114-C211 à répartition aléatoire (jusqu'à 192 semaines)	
	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 343	Lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Troubles gastro-intestinaux		
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 %
Troubles 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 %
Urticaire ^b	1,2 %	0,6 %
n = nombre total de patients par groupe de traitement TDF = fumarate de ténofovir disoproxil FTC = emtricitabine ^a À l'exclusion des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire signalés comme étant des effets indésirables. ^b Effet indésirable également décelé à partir des données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance.		

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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. 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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et de 76,4 semaines chez ceux ayant reçu le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j.

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 darunavir/rtv et à 8,1 % des patients du groupe LPV/rtv.

La majorité des effets indésirables médicamenteux signalés pendant le traitement par le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. était d'intensité légère. Les effets indésirables les plus fréquents du darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. ($\geq 5\%$) d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) étaient les suivants : diarrhée, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, nausées, douleur abdominale, vomissements, lipodystrophie, augmentation des enzymes hépatiques et éruption cutanée.

Le tableau 6 présente les effets indésirables médicamenteux d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 recevant le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et ayant déjà été traités par des antirétroviraux.

Tableau 6 : Effets indésirables médicamenteux^a d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés chez au moins 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités par des antirétroviraux qui ont reçu le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j.

Système, appareil ou organe, terme privilégié	Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire (jusqu'à 96 semaines)	
	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 298	Lopinavir/rtv à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 297
Troubles gastro-intestinaux		
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 réactions au point		

	Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire (jusqu'à 96 semaines)	
Système, appareil ou organe, terme privilégié	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 298	Lopinavir/rtv à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 297
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	1,7 %	0,3 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	1,0 %	0,7 %
Troubles 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. ^a À l'exclusion des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire signalés comme étant des effets indésirables.		

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 le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. au darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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 le darunavir sont présentés au tableau 7.

Tableau 7 : Effets indésirables médicamenteux^a 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 le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j.

	Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire Semaine 48	
Système, appareil ou organe, terme privilégié	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TBO ^b n = 294	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO ^b n = 296
Troubles gastro-intestinaux		
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	0,3 %	1,0 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	0,7 %	1,4 %
Troubles 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		
^a À l'exclusion des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire signalés comme étant des effets indésirables.		
^b TBO = traitement de base optimisé.		

Autres effets indésirables liés au darunavir/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 darunavir/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, diarrhée, fatigue, céphalées, augmentation des enzymes hépatiques, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, augmentation du cholestérol LDL, nausées, augmentation des 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 biochimie clinique 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 le darunavir/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.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'évaluation de l'innocuité chez les enfants et les adolescents repose sur les données d'innocuité de deux essais de phase II soit l'essai DELPHI (TMC114-C212), dans lequel 80 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans, pesant au moins 44 lb (20 kg), infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ont reçu des comprimés de darunavir en association avec une faible dose de ritonavir et d'autres agents antirétroviraux (données sur 24 semaines); et l'essai ARIEL (TMC114-C228), dans lequel 21 patients âgés de 3 à moins de 6 ans, pesant entre 10 et moins de 20 kg, infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités par un antirétroviral ont reçu une suspension orale de darunavir en association avec une faible dose de ritonavir et d'autres agents antirétroviraux (données sur 48 semaines) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Dans l'essai DELPHI (TMC114-C212), la durée moyenne de l'exposition des patients à l'association DRV/rtv à la fin de la collecte 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 gravité 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 %), céphalées (9 %), éruption cutanée (5 %), nausées (4 %) et fatigue (3 %). Les anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 ont été les suivantes : augmentation de l'ALT (grade 3 : 3 %; grade 4 : 1 %), augmentation de l'AST (grade 3 : 1 %), augmentation de l'amylase pancréatique (grade 3 : 4 %; grade 4 : 1 %), augmentation de la lipase pancréatique (grade 3 : 1 %), augmentation du cholestérol total (grade 3 : 1 %), et augmentation du cholestérol LDL (grade 3 : 3 %). La majorité d'entre elles étaient de gravité légère ou modérée. Lors d'une analyse effectuée 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.

Dans l'essai ARIEL (TMC114-C228), la durée moyenne de l'exposition des patients à l'association DRV/rtv à la fin de la collecte des données pour analyse à la semaine 48 était de 47,93 semaines (\pm 2,350). Le total des années-patients d'exposition était de 19,4. La fréquence, le type et la gravité des EIM chez ces patients pédiatriques étaient comparables à

ceux observés chez l'adulte et chez les enfants de 6 à 18 ans ayant déjà été traités. L'incidence globale des EIM était de 47,9 %. Les EIM les plus fréquents (tous grades, ≥ 3 %) étaient les suivants : diarrhée (24 %), vomissements (19 %), éruption cutanée (14 %), douleur abdominale (5 %), anorexie (5 %) et hyperglycémie (5 %). Toutes les anomalies de laboratoire étaient de grade 1 ou 2, sauf pour une anomalie (diminution des neutrophiles de grade 3).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Patients adultes n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux : effets indésirables moins fréquents du médicament, déterminés au cours des études cliniques (< 1 %)

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

Affections gastro-intestinales : pancréatite aiguë, dyspepsie, flatulence

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, fatigue

Foie et voies biliaires : hépatite aiguë

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité[†] (médicamenteuse), syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, ostéonécrose

Troubles mentaux : rêves anormaux

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

[†] Effet indésirable également décelé après la commercialisation du produit

Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral : Effets indésirables moins fréquents du médicament, déterminés au cours des études cliniques (< 1 %)

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

Affections gastro-intestinales : pancréatite aiguë, flatulence

Troubles du système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Troubles mentaux : rêves anormaux

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie

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

[†] Effet indésirable également décelé après la commercialisation du produit

8.4 Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Patients adultes n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux

Les pourcentages de patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux, qui ont été traités par le darunavir/rtv à 800/100 mg une fois par jour et qui présentent des anomalies de laboratoire de grade 2 à 4 considérées comme des effets indésirables, sont présentés au tableau 8.

Tableau 8 : 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 TMC114-C211 à répartition aléatoire (jusqu'à 192 semaines)	
Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 343	Lopinavir/riton avir à 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 %

		Étude TMC114-C211 à répartition aléatoire (jusqu'à 192 semaines)	
Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 343	Lopinavir/riton avir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
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 ^a			
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 ^a			
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 %
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;			

		Étude TMC114-C211 à répartition aléatoire (jusqu'à 192 semaines)	
Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 343	Lopinavir/riton avir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
TDF = fumarate de ténofovir disoproxil; FTC = emtricitabine. ^a Les données relatives au grade 4 ne sont pas applicables à l'échelle d'évaluation de la Division du sida (DIVISION of AIDS).			

Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

Le tableau 9 présente les pourcentages de patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités par des antirétroviraux et traités par le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. qui ont présenté des anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 considérées comme des effets indésirables.

Tableau 9 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités par des antirétroviraux

		Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire (jusqu'à 96 semaines)	
Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO ^a n = 298	Lopinavir/rtv à 400/100 mg 2 f.p.j. + 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 %

Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire (jusqu'à 96 semaines)	
		Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO ^a n = 298	Lopinavir/rtv à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 297
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 ^b			
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 ^b			
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 %
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 %

		Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire (jusqu'à 96 semaines)	
Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO ^a n = 298	Lopinavir/rtv à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 297
Grade 4	> 5,0 x LSN	0 %	0 %
n = nombre total de patients par groupe de traitement ^a TBO = traitement de base optimisé. ^b Les données relatives au grade 4 ne sont pas applicables à l'échelle d'évaluation de la Division du sida (DIVISION of AIDS).			

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 grade 3 ou 4 et d'une incidence plus élevée d'événements indésirables liés aux éruptions cutanées avec le darunavir/ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j. par rapport au lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j.

Le tableau 10 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 le darunavir/rtv à 800/100 mg une fois par jour et par le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. qui ont obtenu des résultats anormaux de grades 2 à 4 aux analyses de laboratoire considérés comme des effets indésirables.

Tableau 10 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités par des antirétroviraux et ne présentant pas de mutation associée à une résistance

		Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire (48 semaines)	
Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TBO ^a n = 294	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO ^a n = 296
Biochimie			
Alanine aminotransférase			
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			

Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire (48 semaines)	
		Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TBO ^a n = 294	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO ^a n = 296
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 %
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 %
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 ^b			
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 ^b			
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 %

Paramètre de laboratoire, terme privilégié	Limite	Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire (48 semaines)	
		Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TBO ^a n = 294	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO ^a n = 296
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. ^a TBO = traitement de base optimisé. ^b Les données relatives au grade 4 ne sont pas applicables à l'échelle d'évaluation de la Division du sida (DIVISION of AIDS).			

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

En plus des événements indésirables déterminés au cours des études 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 le darunavir/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

Troubles de l'œil : gonflement oculaire, uvéite, maculopathie, vision trouble

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

Foie et voies biliaires : 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 : augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la

bilirubine sanguine, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, maladies auto-immunes comme la maladie de Graves et l'hépatite auto-immune.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : toxicité médicamenteuse

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite, ostéonécrose, rhabdomyolyse, sensation de lourdeur, arthrite, douleur dans les os, extrémités douloureuses, arthropathie

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

Troubles du système nerveux : altération de l'état de conscience, accident vasculaire cérébral, étourdissements, paralysie faciale, crise épileptique tonico-clonique, infarctus cérébral ischémique, trouble du système nerveux, neuromyopathie, petit mal épileptique

Troubles mentaux : décès par suicide, 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, néphropathie cristalline

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 : œdème de Quincke, éruption cutanée, œdème du visage, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, urticaire, pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
--

- Le darunavir et le ritonavir sont tous deux des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). L'association APO-DARUNAVIR/rtv ne doit pas être co-administrée avec des produits médicaux 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). Des exemples de ces produits incluent l'alfuzosine, l'amiodarone, l'apixaban, la colchicine (chez les patients ayant une atteinte rénale et/ou hépatique), le dronédarone, l'elbasvir/grazoprévir, la lidocaïne (systémique), l'ivabradine, le lomitapide, la lovastatine, la lurasidone, le naloxéol, le pimozide, le rivaroxaban, le sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la simvastatine, les alcaloïdes de l'ergot de seigle (p. ex. ergotamine, dihydroergotamine et ergonovine) et le triazolam (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- Le ritonavir et le cobicistat inhibent tous deux les transporteurs OAPT1B. Le darunavir, en association avec le ritonavir ou le cobicistat, ne doit pas être administré en concomitance avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs et avec lesquels une augmentation significative des concentrations plasmatiques peut se produire s'ils sont administrés avec du darunavir. Ces médicaments comprennent l'elbasvir et le grazoprévir.
- La rifampine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont des inducteurs puissants du métabolisme du CYP450. APO-DARUNAVIR/rtv ne doit pas être utilisé en concomitance avec la rifampine, car cela peut entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de darunavir. Cela peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du darunavir et l'apparition d'une résistance (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

APO-DARUNAVIR ne doit pas être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux qui sont également administrés avec un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex. le ritonavir ou le cobicistat).

Le darunavir et le ritonavir sont tous deux des inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 et du transporteur P-gp. La co-administration du darunavir et du ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, le CYP 2D6 ou les transporteurs de la gp-P et/ou OATP1B peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait amplifier ou prolonger leur effet thérapeutique et les événements indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, tableau 11](#) et [tableau 12](#)). La co-administration de darunavir/cobi ou de darunavir/rtv et de médicaments qui ont un ou des métabolites actifs formés par le CYP3A peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites actifs, ce qui pourrait entraîner une perte de leur effet thérapeutique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 12](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau 11 présente les médicaments qui sont contre-indiqués et non recommandés en co-administration avec le darunavir/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.

Des interactions médicament-médicament présentées par classe de médicament et incluant des exemples de noms de médicament sont présentées ci-après. La liste d'exemples d'interactions médicament-médicament ci-dessous n'est pas exhaustive et, par conséquent, la monographie de chaque médicament administré en concomitance avec le darunavir doit être consultée pour obtenir des informations sur la voie du métabolisme, les voies d'interactions, les risques et les mesures spécifiques à prendre en ce qui concerne l'administration concomitante.

Tableau 11 : Médicaments CONTRE-INDIQUÉS avec le darunavir/rtv

Classe de médicament : nom du médicament	Commentaire clinique
Antagonistes de l'alpha1-adrénergique : alfuzosine	En raison du risque de réactions graves ou mortelles, telles que l'hypotension.
Antiarythmiques/antiangineux : dronédarone ivabradine lidocaïne (à action générale) amiodarone	Les concentrations de dronédarone, d'ivabradine, de lidocaïne et d'amiodarone peuvent augmenter lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le darunavir/rtv.
Anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban rivaroxaban	Les concentrations d'apixaban ou de rivaroxaban peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec le darunavir/rtv (inhibition du CYP3A ou de la glycoprotéine P).
Antigoutteux : colchicine	Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ne doivent pas recevoir la colchicine avec le darunavir/rtv. L'utilisation concomitante du darunavir/rtv avec de la colchicine peut entraîner une augmentation des concentrations de colchicine (inhibition du CYP3A). Voir le tableau 12 pour connaître les recommandations posologiques.
Antimycobactériens : rifampicine	La rifampicine est un puissant inducteur de la biotransformation du CYP450. L'association

Classe de médicament : nom du médicament	Commentaire clinique
	darunavir/rtv ne doit pas être utilisée en concomitance avec la rifampine, car cela peut entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de darunavir. Cela peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du darunavir et l'apparition d'une résistance.
Antiviraux (antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C [VHC]) : elbasvir/grazoprévir	Les concentrations de grazoprévir peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec le darunavir (en association avec du ritonavir ou du cobicistat), en raison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A.
Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine ergonovine ergotamine	En raison du risque de réactions graves ou compromettant le pronostic vital, comme une toxicité aiguë de l'ergot caractérisée par un vasospasme périphérique et une ischémie des membres et d'autres tissus.
Produits à base d'herbes médicinales : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Le darunavir /rtv ne doit pas être utilisé en concomitance avec des produits contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), car cette association peut entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de darunavir. Cela peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du darunavir et l'apparition d'une résistance.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine simvastatine Autres agents modificateurs de lipides : lomitapide	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la lovastatine et la simvastatine, qui dépendent fortement de la biotransformation du CYP3A4, présenteraient une augmentation importante de leurs concentrations plasmatiques s'ils sont administrés avec le darunavir/ritonavir. Cette augmentation peut provoquer une myopathie, dont la rhabdomyolyse. Pour plus d'informations sur l'atorvastatine et la pravastatine, voir le tableau 12 . Le darunavir/rtv augmenterait l'exposition au lomitapide en cas d'administration concomitante.
Neuroleptiques : lurasidone pimozide	En raison du risque de réactions graves ou mortelles, telles que les arythmies cardiaques.

Classe de médicament : nom du médicament	Commentaire clinique
Antagonistes des opioïdes : naloxéol	L'utilisation concomitante du naloxéol et de l'association darunavir/rtv peut entraîner une augmentation de l'exposition au naloxéol (inhibition du CYP3A).
Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)	Une posologie sûre et efficace d'inhibiteurs de la PDE-5, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, n'a pas été établie pour une administration concomitante avec le darunavir/rtv. Il existe un risque accru d'événements indésirables liés au sildénafil (notamment les troubles visuels, l'hypotension, l'érection prolongée et la syncope).
Agents sédatifs/hypnotiques : triazolam administré par voie orale	En raison du risque de réactions graves ou mortelles, telles que la sédation prolongée ou accrue, ou la dépression respiratoire.

Les médicaments présentant un potentiel confirmé ou présumé d'interaction importante avec darunavir/rtv sont énumérés dans le tableau 12. 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 12 : 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 le [tableau 14](#) et le [tableau 15](#))

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux anti-VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
delavirdine	↑ darunavir ↑ delavirdine	L'administration concomitante de darunavir/rtv et de la delavirdine pourrait entraîner une augmentation des concentrations de darunavir et de delavirdine (inhibition du CYP3A). Les doses qui conviennent à la co-administration de darunavir/rtv et de la delavirdine n'ont pas été établies. Il est

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		déconseillé d'administrer l'association darunavir/rtv en concomitance avec la delavirdine.
éfavirenz	↓ darunavir ↑ éfavirenz	Un essai a été mené sur les interactions entre le darunavir (300 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et l'éfavirenz (600 mg 1 f.p.j.). 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 l'association darunavir/rtv et l'éfavirenz en concomitance sans modifier les posologies.
étravirine	↔ darunavir ↓ étravirine	Dans un essai sur l'interaction entre l'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) et l'étravirine (100 mg 2 f.p.j.), l'exposition à l'étravirine a diminué de 37 % en présence de darunavir/rtv et aucun changement pertinent quant à l'exposition au darunavir n'a été observé. L'association darunavir/rtv peut donc être co-administrée avec l'étravirine à la dose thérapeutique recommandée de 200 mg 2 f.p.j. sans faire d'ajustements posologiques.
névirapine	↔ darunavir ↑ névirapine	Les résultats d'un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et la névirapine (200 mg 2 f.p.j.) 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 % (comparativement aux témoins historiques) en cas de co-administration

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		avec le darunavir et le ritonavir. Aucune modification posologique n'est recommandée actuellement pour l'utilisation concomitante de darunavir/rtv et de la névirapine. Cependant, la littérature indique que des changements au niveau de l'exposition plasmatique à la névirapine peuvent s'accompagner de préoccupations importantes relatives à l'innocuité, en particulier 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 1 f.p.j.) et l'association darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg 1 f.p.j.) 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 antiviraux anti-VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
didanosine	↔ darunavir ↔ didanosine	L'administration de darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) n'a pas influencé l'exposition à la didanosine de façon significative. Le darunavir 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

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		darunavir associé au ritonavir à faible dose doit être espacée d'au moins 2 heures pour éviter des problèmes d'incompatibilité des préparations (voir 9.5 Interactions médicament-aliment et 4.1 Considérations posologiques).
fumarate de ténofovir disoproxil	↔ darunavir ↑ ténofovir	Les résultats d'un essai sur les interactions entre le darunavir (300 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg 1 f.p.j.) 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 du fumarate de ténofovir disoproxil ou du darunavir pendant la co-administration. On peut donc administrer l'association darunavir/rtv et le fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance sans modifier les posologies.
Agents antiviraux anti-VIH : antagoniste du CCR5		
maraviroc	↔ darunavir ↑ maraviroc	Un essai sur les interactions entre le darunavir (600 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et le maraviroc (150 mg 2 f.p.j.) a montré qu'en présence de darunavir/rtv, l'exposition au maraviroc augmentait de 305 %. Le maraviroc n'a eu aucun effet apparent sur l'exposition au darunavir/ritonavir. En cas de co-administration avec le

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		darunavir/rtv, la dose de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour.
Agents antiviraux anti-VIH : inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase		
dolutégravir	↔ darunavir ↔ dolutégravir	L'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) a réduit l'ASC _{24h} et la C _{24h} du dolutégravir de 22 % et de 38 %, respectivement, sans aucun effet sur la concentration plasmatique maximale (C _{max}). On s'attend à ce que le dolutégravir n'ait aucun impact sur la pharmacocinétique du darunavir, ce qui a été confirmé par les données historiques de pharmacocinétique du darunavir. La baisse des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique et un ajustement de la dose n'est donc pas recommandé.
elvitégravir	↔ darunavir	Lorsque l'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) est administré en concomitance avec l'elvitégravir, la dose d'elvitégravir devrait être de 150 mg une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques et les recommandations posologiques pour d'autres doses de darunavir ou en association avec l'elvitégravir/cobicistat n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration de l'association darunavir/rtv à une dose autre que 600/100 mg 2 f.p.j. en concomitance avec l'elvitégravir n'est pas recommandée. La co-administration de darunavir/rtv et d'elvitégravir en présence de cobicistat n'est pas recommandée.
raltégravir	↓ darunavir	D'après certaines études cliniques, le raltégravir pourrait causer une diminution

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		modérée des concentrations plasmatiques du darunavir. Pour l'instant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas cliniquement pertinent. Il est possible d'administrer du darunavir en association avec du ritonavir à faible dose et du raltégravir sans ajustement posologique.
Agents antiviraux anti-VIH : inhibiteurs de la protéase du VIH		
ritonavir	↑ darunavir	L'effet global de potentialisation pharmacocinétique par le ritonavir correspondait à une multiplication d'environ 14 fois l'exposition générale au darunavir quand on administrait une dose unique de 600 mg de darunavir par voie orale en association avec 100 mg de ritonavir 2 f.p.j. On doit donc utiliser le darunavir uniquement en association avec 100 mg de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 10.3 Pharmacocinétique, Absorption et biodisponibilité).
atazanavir	↔ darunavir ↔ atazanavir	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et l'atazanavir (300 mg 1 f.p.j.) a indiqué que l'exposition au darunavir et à l'atazanavir n'était pas modifiée de façon significative quand ils étaient utilisés en concomitance. L'atazanavir peut donc être co-administré avec l'association darunavir/rtv.
indinavir	↑ darunavir ↑ indinavir	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et l'indinavir (800 mg 2 f.p.j.) a montré que l'exposition au darunavir augmentait de 24 % en cas

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		d'administration concomitante 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 concomitance avec l'association darunavir/rtv.
lopinavir/ritonavir	↓ darunavir	Les résultats d'essais d'interaction entre le darunavir avec ou sans le ritonavir et l'association lopinavir/ritonavir (1 200 mg de darunavir 2 f.p.j. avec ou sans 100 mg de ritonavir 2 f.p.j. et l'association lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. ou 533/133,3 mg 2 f.p.j.) 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 l'association darunavir/rtv et l'association lopinavir/ritonavir.
saquinavir	↓ darunavir	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg 2 f.p.j.), le saquinavir (1 000 mg 2 f.p.j.) et le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) a montré que l'exposition au darunavir diminuait de 26 % en cas d'administration concomitante avec le saquinavir et le ritonavir. L'exposition au saquinavir n'était pas modifiée en cas d'administration concomitante avec l'association darunavir/ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer le saquinavir et le darunavir en concomitance, avec ou sans le ritonavir à faible dose.

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Autres agents		
Antiacides : hydroxyde d'aluminium/de magnésium carbonate de calcium	↔ darunavir	On ne s'attend à aucune interaction entre les antiacides et l'association darunavir/rtv. Les antiacides peuvent donc être utilisés en concomitance avec l'association darunavir/rtv sans ajustement de la dose.
Antiarythmiques/ antiangineux : digoxine	↑ digoxine	Lors d'un essai sur les interactions entre l'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) et une dose unique de digoxine (0,4 mg), on a observé une augmentation de l'ASC _{dern} de 77 % (le rapport moyen des moindres carrés étant de 1,77, avec un IC à 90 % de 0,90 à 3,50). Lorsque l'association darunavir/rtv est co-administrée 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.
disopyramide flécaïnide mexilétine propafénone	↑ antiarythmiques/ antiangineux	On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques du disopyramide ou de la propafénone augmentent lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'association darunavir/rtv. Lorsque le disopyramide ou la propafénone sont administrés en concomitance avec l'association darunavir/rtv, il faut surveiller leurs concentrations plasmatiques. L'exposition à la flécaïnide ou à la mexilétine pourrait être augmentée lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec l'association darunavir/rtv. La prudence est de mise et il convient de surveiller les

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		concentrations thérapeutiques des antiarythmiques/anti-angineux lorsque cela est possible.
Agents anticancéreux : dasatinib nilotinib vinblastine vincristine évérolimus, irinotécan	↑ agent anticancéreux	<p>Lors de l'administration concomitante de darunavir/rtv et de ces agents anticancéreux, on s'attend à une hausse des concentrations plasmatiques des agents anticancéreux (inhibition du CYP3A), ce qui entraînerait potentiellement les événements indésirables habituellement associés à ces agents. La prudence est donc de mise et il faut surveiller la concentration du médicament, lorsque cela est possible, lors de l'administration concomitante d'un de ces agents avec l'association darunavir/rtv.</p> <p>L'administration concomitante de l'évérolimus et de l'association darunavir/rtv n'est pas recommandée.</p>
Anticoagulants oraux directs (AOD) : dabigatran edoxaban	↑ anticoagulant	<p>Les AOD sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et/ou transportés par la glycoprotéine P. La co-administration avec le darunavir/rtv peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'AOD et augmenter ainsi le risque de saignement.</p> <p>Les résultats d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre le darunavir à 800 mg, le ritonavir à 100 mg et le dabigatran etexilate à 150 mg chez des participants en bonne santé, ont montré une augmentation de 1,7 fois de l'ASC plasmatique du dabigatran après l'administration d'une dose unique de</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>darunavir et de ritonavir, et une augmentation de 1,2 fois de l'ASC plasmatique du dabigatran après l'administration répétée de darunavir et de ritonavir. L'étude a démontré une augmentation de 1,6 fois de la C_{max} plasmatique du dabigatran après l'administration d'une dose unique de darunavir et de ritonavir, et une augmentation de 1,2 fois de la C_{max} plasmatique du dabigatran après l'administration répétée de darunavir et de ritonavir.</p> <p>La surveillance clinique de l'AOD est requise lorsqu'un AOD qui n'est pas métabolisé par le CYP3A4, mais qui est transporté par la glycoprotéine P (comme le dabigatran et l'édoxaban) est coadministré avec darunavir/rtv. Une réduction de la dose d'AOD pourrait être nécessaire.</p> <p>La combinaison de l'association darunavir/rtv et du dabigatran ou de l'édoxaban n'est pas recommandée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave.</p>
warfarine	↓ warfarine ↔ darunavir	Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec le darunavir/rtv. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) quand la warfarine est administrée en association avec le darunavir/rtv.
Anticonvulsivants : carbamazépine	↔ darunavir ↑ carbamazépine	Un essai sur les interactions entre l'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) et la carbamazépine (200 mg

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>2 f.p.j.) 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_{12 h}) a diminué de 49 %. Pour la carbamazépine, l'ASC_{12 h} a augmenté de 45 %. Aucun ajustement de la posologie de l'association darunavir/rtv n'est recommandé. S'il est nécessaire d'administrer l'association darunavir/rtv en concomitance avec la carbamazépine, il faut surveiller les patients pour déceler les événements 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 l'association darunavir/rtv.</p>
clonazéпам	↑ clonazéпам	<p>L'administration concomitante de l'association darunavir/rtv avec le clonazéпам peut entraîner une augmentation des concentrations de clonazéпам. Une surveillance clinique est donc recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance.</p>
Anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne	↓ darunavir	<p>Le phénobarbital et la phénytoïne sont des inducteurs des enzymes CYP450. On ne doit pas utiliser l'association darunavir/rtv en concomitance 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</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		perte d'effet thérapeutique du darunavir.
Antibactériens : clarithromycine	↔ darunavir ↑ clarithromycine	Un essai sur les interactions entre le darunavir (400 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et la clarithromycine (500 mg 2 f.p.j.) a indiqué que l'exposition à la clarithromycine augmente de 57 % alors que l'exposition au darunavir n'est pas altérée en cas d'administration concomitante. Chez les patients présentant une insuffisance 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 faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %; • chez les patients présentant une Clcr < 30 mL/min, il faut réduire la dose de clarithromycine de 75 %.
Antiémétiques : dompéridone	↑ dompéridone	À utiliser avec précaution : surveiller les effets indésirables possibles de la dompéridone.
Antifongiques : kétoconazole, itraconazole (non étudiés) isavuconazole	↑ kétoconazole ↑ darunavir itraconazole (non étudiés)	Le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole sont des inhibiteurs puissants ainsi que des substrats du CYP3A4. L'utilisation concomitante par voie générale de ces antifongiques avec du darunavir et du ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du darunavir et de certains de ces antifongiques. Dans un essai sur les interactions, l'administration concomitante de kétoconazole (200 mg 2 f.p.j.), de darunavir (400 mg 2 f.p.j.) et de ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) a augmenté l'exposition au kétoconazole et au darunavir de 212 %

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		et 42 %, respectivement. Quand il est nécessaire de co-administrer ces agents, la dose quotidienne de kétoconazole ou d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.
posaconazole		Une surveillance clinique est recommandée lors de l'administration concomitante de darunavir/rtv et du posaconazole ou d'isavuconazole.
voriconazole (non étudié) clotrimazole fluconazole	voriconazole (non étudiés) ↑ darunavir ↑ clotrimazole ↑ fluconazole	On n'a pas étudié la co-administration du voriconazole et du darunavir/rtv. La co-administration de voriconazole et de ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) 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. L'administration concomitante de l'association darunavir/rtv avec ces antifongiques peut entraîner une augmentation des concentrations de darunavir, de ritonavir et/ou de l'antifongique. Une surveillance clinique est donc recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance.
Antigoutteux :		L'exposition à la colchicine, un substrat du

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
colchicine	↑ colchicine	<p>CYP34A, peut augmenter en cas d'administration concomitante avec l'association darunavir/rtv.</p> <p><u>Traitement des crises de goutte – Administration concomitante de colchicine</u> chez des patients traités par le darunavir/rtv : 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</u> chez des patients traités par le darunavir/rtv : 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 le darunavir/ritonavir</u> : Dose maximale quotidienne de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour).</p> <p>L'utilisation de la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique est contre-indiquée avec l'association darunavir/ritonavir.</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifabutine	↑ darunavir ↑ rifabutine ↑ 25-O-désacétylrifabutine	La rifabutine est un substrat des enzymes du CYP450. Dans un essai sur les interactions, une augmentation de l'exposition générale au darunavir de 57 % a été observée lorsque l'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) a été administré avec la rifabutine (150 mg une fois tous les deux jours). D'après le profil d'innocuité de l'association darunavir/rtv, l'augmentation de l'exposition au darunavir en présence de rifabutine ne justifie pas d'ajustement de la posologie de l'association darunavir/rtv. L'essai sur les interactions a montré une exposition générale comparable pour la rifabutine entre le traitement à 300 mg 1 f.p.j. seul et à 150 mg tous les deux jours en concomitance avec l'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.), 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 150 mg de rifabutine tous les deux jours) si la rifabutine est co-administrée avec l'association darunavir/rtv. Il convient de surveiller davantage les événements indésirables liés à la rifabutine chez les patients qui reçoivent cette association.
Antiplaquettaires : clopidogrel	↓ métabolite actif du clopidogrel	On s'attend à ce que la co-administration de darunavir/cobi ou de darunavir/rtv et du clopidogrel diminue la concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel, ce qui pourrait réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel. La coadministration de darunavir/cobi ou de darunavir/rtv et du clopidogrel n'est pas recommandée.

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Antiviraux (antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C [VHC]) : glécaprévir/pibrentasvir	↑ glécaprévir ↑ pibrentasvir	L'utilisation concomitante du glécaprévir/pibrentasvir et du darunavir/rtv peut entraîner une augmentation de l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition des transporteurs de la gp-P, BCRP et/ou OATP1B1/3). Il n'est donc pas recommandé d'administrer le darunavir/rtv et le glécaprévir/pibrentasvir en concomitance.
Bêtabloquants : carvédilol métoprolol timolol	↑ bêtabloquants	L'administration concomitante de darunavir/rtv et de bêtabloquants pourrait augmenter les concentrations des bêtabloquants (inhibition du CYP2D6). Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique lors de l'administration concomitante de darunavir/rtv et d'un bêtabloquant, et il faut envisager de réduire la dose du bêtabloquant.
Inhibiteurs calciques : amlodipine diltiazem félodipine nifédipine vérapamil	↑ inhibiteurs calciques	Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, félodipine, nifédipine, vérapamil) peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec l'association darunavir/rtv. La prudence est de mise et la surveillance clinique des patients est recommandée.
Corticostéroïdes : <u>Par voie générale</u> : dexaméthasone, prednisone	↓ darunavir ↑ corticostéroïde	Utiliser avec prudence. La dexaméthasone administrée par voie générale est un inducteur du système CYP3A4 et peut donc réduire les concentrations plasmatiques du darunavir, ce qui pourrait entraîner une perte d'effet thérapeutique du darunavir.
<u>Médicaments principalement</u>		La co-administration de corticostéroïdes (voie générale et/ou en inhalation/à

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
<p><u>métabolisés par le CYP3A, y compris en inhalation/par voie nasale</u> bétaméthasone, budésonide fluticasone mométasone triamcinolone</p>		<p>usage nasal) et de darunavir/rtv peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces corticostéroïdes.</p> <p>L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'apparition des effets corticoïdes généraux, y compris le syndrome de Cushing et le freinage surrénalien. Lors de l'administration concomitante de darunavir/rtv et de corticostéroïdes, une surveillance clinique est recommandée. On devrait envisager l'utilisation d'autres médicaments, en particulier en cas d'utilisation à long terme.</p> <p>Pour la co-administration par voie cutanée de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A, consulter les renseignements thérapeutiques du corticostéroïde pour connaître les conditions ou les utilisations qui augmentent son absorption systémique.</p>
<p>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan</p>	<p>↑ bosentan</p>	<p><u>Administration concomitante de bosentan chez des patients traités par l'association darunavir/rtv :</u> Chez les patients qui ont reçu l'association darunavir/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 la tolérabilité.</p> <p><u>Administration concomitante de darunavir/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 le darunavir/rtv. Après au moins 10 jours de traitement par le darunavir/rtv, reprendre</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou une fois tous les deux jours, en fonction de la tolérabilité.
<p>Contraceptifs à base d'œstrogène : éthinyloestradiol, noréthindrone</p> <p>éthinyloestradiol drospirénone</p>	<p>↓ éthinyloestradiol ↓ noréthindrone</p> <p>inconnu</p>	<p>Les résultats d'un essai sur l'interaction du darunavir/rtv (à 600/100 mg deux fois par jour) avec l'éthinyloestradiol et la noréthindrone ont montré que les expositions générales à l'éthinyloestradiol et à la noréthindrone à l'état d'équilibre diminuaient de 44 % et 14 %, respectivement.</p> <p>Les données sur les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs hormonaux proviennent d'études portant sur l'association darunavir/cobi administrée avec l'éthinyloestradiol et la drospirénone, mais on ne sait pas lequel des ingrédients actifs est responsable des effets observés. Les résultats d'un essai sur l'interaction entre le darunavir/cobi (à 800/150 mg par jour) avec l'éthinyloestradiol et la drospirénone ont montré que les expositions générales à une dose unique d'éthinyloestradiol et de drospirénone diminuaient de 30 % et augmentaient de 58 %, respectivement. L'effet du darunavir/rtv sur l'exposition à la drospirénone n'est pas connu. Lorsque le darunavir et un produit à base de drospirénone sont administrés en concomitance, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.</p> <p>Il n'existe aucune donnée permettant d'émettre des recommandations quant à l'utilisation concomitante du darunavir/rtv et d'autres contraceptifs hormonaux. Par</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		conséquent, il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception (non hormonales) additionnelles ou de remplacement.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine	↑ atorvastatine	Un essai sur les interactions entre le darunavir (300 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) et l'atorvastatine (10 mg 1 f.p.j.) a indiqué que l'exposition à l'atorvastatine ne baissait que de 15 % en cas d'administration concomitante avec le darunavir et le ritonavir, comparativement à l'administration d'atorvastatine seule (40 mg 1 f.p.j.). Quand l'administration d'atorvastatine et de darunavir/rtv est désirée, il est recommandé de commencer avec une dose d'atorvastatine de 10 mg 1 f.p.j. On peut alors augmenter progressivement la dose d'atorvastatine en fonction de la réponse clinique.
rosuvastatine	↑ rosuvastatine	Une étude visant à évaluer l'interaction du darunavir/rtv (à 600/100 mg deux fois par jour) avec la rosuvastatine (à 10 mg par jour) a mis en évidence une augmentation importante de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine. Lorsque l'on souhaite administrer la rosuvastatine et l'association darunavir/rtv en concomitance, il est recommandé de commencer par la dose la plus faible possible de rosuvastatine et de l'augmenter graduellement, tout en surveillant l'innocuité, jusqu'à ce que l'effet clinique souhaité soit obtenu.
pravastatine	↑ pravastatine	Un essai sur les interactions entre le darunavir (600 mg 2 f.p.j.), le ritonavir à

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		faible dose (100 mg 2 f.p.j.) 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 l'association darunavir/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.
Antagonistes des récepteurs H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons : cimétidine famotidine nizatidine ranitidine esomeprazole lansoprazole oméprazole pantoprazole rabéprazole	↔ darunavir	La co-administration d'oméprazole (20 mg 1 f.p.j.) ou de ranitidine (150 mg 2 f.p.j.) et de darunavir (400 mg 2 f.p.j.) en présence de ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) n'a pas influé sur l'exposition au darunavir. Si on se base sur ces résultats, on peut administrer l'association darunavir/rtv avec des antagonistes des récepteurs H ₂ ou des inhibiteurs de la pompe à protons sans modifier les doses. On n'a pas évalué les effets de l'association darunavir/rtv sur l'exposition à l'oméprazole ou à la ranitidine.
Immunodépresseurs : cyclosporine tacrolimus sirolimus évérolimus	↑ immunodépresseurs	Les concentrations plasmatiques de ces immunodépresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec l'association darunavir/rtv. Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des agents immunodépresseurs en cas de co-administration avec l'association darunavir/rtv.

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		L'administration concomitante d'évérolimus et de darunavir/rtv n'est pas recommandée.
Bêta-agonistes en inhalation : salmétérol		Il n'est pas recommandé d'administrer du salmétérol et l'association darunavir/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.
Analgésiques narcotiques/traitement de la dépendance aux opioïdes : méthadone	↓ méthadone	Lors d'un essai d'interaction portant sur l'effet de l'association darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) 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 la méthadone n'est nécessaire lors de l'instauration d'une co-administration de darunavir/rtv. Toutefois, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique, car certains patients pourraient avoir besoin d'ajustement du traitement d'entretien.
mépéridine fentanyl oxycodone tramadol	↓ mépéridine ↑ fentanyl ↑ oxycodone ↑ tramadol	On peut s'attendre à ce que l'association darunavir/rtv diminue les concentrations de mépéridine et qu'elle augmente les concentrations de son métabolite normépéridine. Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses de mépéridine ou de darunavir/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-

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>d. un potentiel convulsivant).</p> <p>L'administration de l'association darunavir/rtv et de fentanyl, d'oxycodone ou de tramadol en concomitance peut entraîner une augmentation des concentrations de l'analgésique. La surveillance clinique est donc recommandée lorsque le darunavir/rtv est administré avec ces analgésiques.</p>
buprénorphine/ naloxone	↑ norbuprénorphine	<p>Les résultats d'une étude d'interaction menée avec l'association darunavir/rtv et l'association buprénorphine/naloxone ont démontré que l'exposition à la buprénorphine n'était pas modifiée lors de son administration avec l'association darunavir/rtv. L'exposition au métabolite actif, la norbuprénorphine, a augmenté de 46 %. Il n'a pas été nécessaire d'ajuster la posologie de la buprénorphine. Une surveillance clinique soigneuse est recommandée si l'association darunavir/rtv et la buprénorphine sont co-administrés.</p>
Neuroleptiques : rispéridone	↑ neuroleptiques	<p>L'utilisation concomitante de rispéridone ou de thioridazine et de darunavir/rtv pourrait augmenter l'exposition à ces antipsychotiques (inhibition du CYP2D6 et/ou de la gp-P). Il pourrait donc être nécessaire de réduire la dose de rispéridone lorsque ces médicaments sont co-administrés avec l'association darunavir/rtv.</p>
quétiapine		<p>Le darunavir/rtv ne doit pas être administré en association avec la quétiapine. Puisque l'association darunavir/rtv inhibe le CYP3A, on s'attend</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
perphénazine		<p>à ce que les concentrations de quétiapine augmentent, ce qui peut entraîner des réactions indésirables graves et/ou mettant la vie en danger. Consulter la monographie de Norvir^{MD}.</p> <p>L'administration de l'association darunavir/rtv et de la perphénazine en concomitance peut entraîner une augmentation des concentrations du neuroleptique (inhibition du CYP3A ou du CYP2D6). La surveillance clinique est donc recommandée lorsque le darunavir/rtv et la perphénazine sont administrés en concomitance, et une dose plus faible du neuroleptique doit être envisagée.</p>
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticagrélol	↑ ticagrélol	L'administration concomitante de l'association darunavir/rtv et du ticagrélol peut entraîner une augmentation des concentrations de ticagrélol. Il n'est donc pas recommandé d'administrer le darunavir/rtv et le ticagrélol en concomitance.
Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil tadalafil vardénafil	↑ inhibiteurs de la PDE-5	<p>Dans un essai sur les interactions, un degré comparable d'exposition générale 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 2 f.p.j.) et du ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.).</p> <p>L'administration concomitante d'un inhibiteur de la PDE-5 avec l'association darunavir/rtv peut augmenter le risque d'événements indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5, comme l'hypotension, les syncopes, les troubles</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>de la vue et le priapisme.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysérection :</u> On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysérection. 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 darunavir/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>Le vardénafil ne doit pas être utilisé avec l'association darunavir/rtv.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</u> L'utilisation du sildénafil est contre-indiquée (voir le tableau 11).</p> <p>D'après des considérations théoriques, la co-administration de darunavir et de tadalafil pourrait augmenter les concentrations de tadalafil (inhibition du</p>

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		CYP3A). La co-administration de darunavir et de tadalafil n'est pas recommandée.
Agents sédatifs/hypnotiques : buspirone clorazépate diazépam flurazépam zoldipem	↑ agents sédatifs/hypnotiques	L'administration concomitante de darunavir/rtv et de ces sédatifs/hypnotiques pourrait augmenter les concentrations de sédatifs/hypnotiques (inhibition du CYP3A). Un suivi clinique est recommandé lors de la co-administration de darunavir/rtv et de ces sédatifs/hypnotiques et il faut envisager d'administrer une dose plus faible de sédatifs/hypnotiques.
midazolam à administration parentérale		L'administration concomitante avec du midazolam par voie parentérale doit avoir lieu dans un milieu permettant d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Il faut envisager de réduire la dose de midazolam par voie parentérale, surtout lors de l'administration de plus d'une seule dose.
Antispasmodiques urinaires : fésotérodine solifénacine	↑ antispasmodiques urinaires	Utiliser avec prudence. Surveiller l'apparition d'effets indésirables associés à la fésotérodine ou à la solifénacine; une réduction de la dose de fésotérodine ou solifénacine peut être nécessaire.
Antidépresseurs : sertraline paroxétine	↔ darunavir ↓ sertraline ↓ paroxétine	Un essai sur les interactions entre la paroxétine (20 mg 1 f.p.j.) ou la sertraline (50 mg 1 f.p.j.) et le darunavir (400 mg 2 f.p.j.) et le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) a indiqué que l'exposition au darunavir n'était pas altérée en cas d'administration concomitante avec la sertraline ou la paroxétine. L'exposition à la sertraline ou à la paroxétine a diminué

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de darunavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		de 49 % et de 39 %, respectivement, en cas d'administration concomitante avec le darunavir et le ritonavir. Si la sertraline ou la paroxétine est co-administrée avec l'association darunavir/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 le darunavir/rtv.
amitriptyline désipramine imipramine nortriptyline trazodone	↑ antidépresseurs	On s'attend à ce que l'utilisation concomitante de darunavir/rtv et de ces antidépresseurs augmente les concentrations de l'antidépresseur (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A). Il est recommandé de procéder à une surveillance clinique et à un ajustement de la dose lors de la co-administration de darunavir/rtv avec ces antidépresseurs.

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 le darunavir/rtv.

Autres inhibiteurs de la protéase

La co-administration de darunavir/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 cas de co-administration avec le darunavir/rtv, la dose de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour.

Un essai sur les interactions entre le darunavir/rtv (600/100 mg 2 f.p.j.) et le maraviroc (150 mg 2 f.p.j.) a révélé qu'en présence de darunavir/rtv, l'exposition au maraviroc augmentait de 305 %. Le maraviroc n'a eu aucun effet apparent sur l'exposition au darunavir/ritonavir.

Voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 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 13 (effet des autres médicaments sur le darunavir) et au tableau 14 (effet du darunavir sur les autres médicaments)

Tableau 13 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques pour le darunavir 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 1 f.p.j. ^a	400/100 mg 2 f.p.j. ^b	13	↔	1,02 (0,96 à 1,09)	1,03 (0,94 à 1,12)	1,01 (0,88 à 1,16)
Indinavir	800 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	9	↑	1,11 (0,98 à 1,26)	1,24 (1,09 à 1,42)	1,44 (1,13 à 1,82)
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg 2 f.p.j.	1 200/100 mg 2 f.p.j. ^c	14	↓	0,79 (0,67 à 0,92)	0,62 (0,53 à 0,73)	0,49 (0,39 à 0,63)
	533/133,3 mg 2 f.p.j.	1 200 mg 2 f.p.j. ^c	15	↓	0,79 (0,64 à 0,97)	0,59 (0,50 à 0,70)	0,45 (0,38 à 0,52)
Ritonavir	Ajustement : 300 jusqu'à 600 mg 2 f.p.j. en 6 jours	Darunavir à 800 mg en dose unique	9	↑	1,97 (1,40 à 2,77)	9,23 (6,62 à 12,88)	-
Gélule de saquinavir	1 000 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	14	↓	0,83 (0,75 à 0,92)	0,74 (0,63 à 0,86)	0,58 (0,47 à 0,72)
Co-administration avec d'autres antirétroviraux							
Didanosine	400 mg 1 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	17	↔	0,93 (0,86 à 1,00)	1,01 (0,95 à 1,07)	1,07 (0,95 à 1,21)
Éfavirenz	600 mg 1 f.p.j.	300/100 mg 2 f.p.j.	12	↓	0,85 (0,72 à 1,00)	0,87 (0,75 à 1,01)	0,69 (0,54 à 0,87)
Étravirine	200 mg 2 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	15	↔	1,11 (1,01 à 1,22)	1,15 (1,05 à 1,26)	1,02 (0,90 à 1,17)
Névirapine	200 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	8	↑	1,40 ^d (1,14 à	1,24 ^d (0,97 à	1,02 ^d (0,79 à

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}
					1,73)	1,57)	1,32)
Rilpivirine	150 mg 1 f.p.j. ^e	800/100 mg 1 f.p.j.	15	↔	0,90 (0,81-1,00)	0,89 (0,81 à 0,99)	0,89 (0,68 à 1,16)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 f.p.j.	300/100 mg 2 f.p.j.	12	↑	1,16 (0,94 à 1,42)	1,21 (0,95 à 1,54)	1,24 (0,90 à 1,69)
Co-administration avec d'autres médicaments							
Carbamazépine	200 mg 2 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	16	↔	1,04 (0,93 à 1,16)	0,99 (0,90 à 1,08)	0,85 (0,73 à 1,00)
Clarithromycine	500 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	17	↔	0,83 (0,72 à 0,96)	0,87 (0,75 à 1,01)	1,01 (0,81 à 1,26)
Kétoconazole	200 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	14	↑	1,21 (1,04 à 1,40)	1,42 (1,23 à 1,65)	1,73 (1,39 à 2,14)
Oméprazole	20 mg 1 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	16	↔	1,02 (0,95 à 1,09)	1,04 (0,96 à 1,13)	1,08 (0,93 à 1,25)
Paroxétine	20 mg 1 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	16	↔	0,97 (0,92 à 1,02)	1,02 (0,95 à 1,10)	1,07 (0,96 à 1,19)
Ranitidine	150 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	16	↔	0,96 (0,89 à 1,05)	0,95 (0,90 à 1,01)	0,94 (0,90 à 0,99)
Rifabutine	150 mg tous les 2 jours	600/100 mg 2 f.p.j.	11	↑	1,42 (1,21 à 1,67)	1,57 (1,28 à 1,93)	1,75 (1,28 à 2,37)
Sertraline	50 mg 1 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	13	↔	1,01 (0,89 à 1,14)	0,98 (0,84 à 1,14)	0,94 (0,76 à 1,16)
n = nombre de patients pour lesquels on dispose de données; - = pas d'information disponible.							

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}
<p>^a 1 f.p.j. = une fois par jour.</p> <p>^b 2 f.p.j. = deux fois par jour.</p> <p>^c 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 deux fois par jour.</p> <p>^d Rapport basé sur des comparaisons entre études.</p> <p>^e 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.</p> <p>^f n = 14 pour la C_{max}</p>							

Tableau 14 : 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 <u>médicaments administrés en concomitance avec/sans darunavir</u> 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 1 f.p.j. ^a /100 mg de ritonavir 1 f.p.j. si administré seul 300 mg 1 f.p.j. si administré avec	400/100 mg 2 f.p.j. ^b	13	↔	0,89 (0,78 à 1,01)	1,08 (0,94 à 1,24)	1,52 (0,99 à 2,34)

Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir / ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
	l'association darunavir/ritonavir						
Indinavir	800 mg 2 f.p.j. /100 mg de ritonavir 2 f.p.j. si administré seul 800 mg 2 f.p.j. si administré avec l'association darunavir/ritonavir	400/100 mg 2 f.p.j.	9	↑	1,08 (0,95 à 1,22)	1,23 (1,06 à 1,42)	2,25 (1,63 à 3,10)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg 2 f.p.j. ^c	1 200/100 mg 2 f.p.j.	14	↔	0,98 (0,78 à 1,22)	1,09 (0,86 à 1,37)	1,23 (0,90 à 1,69)
	533/133,3 mg 2 f.p.j. ^c	1 200 mg 2 f.p.j.	15	↔	1,11 (0,96 à 1,30)	1,09 (0,96 à 1,24)	1,13 (0,90 à 1,42)
Gélule de saquinavir	1 000 mg 2 f.p.j. /100 mg de ritonavir 2 f.p.j. si administré seul 1 000 mg 2 f.p.j. si administré avec l'association	400/100 mg 2 f.p.j.	12	↔	0,94 (0,78 à 1,13)	0,94 (0,76 à 1,17)	0,82 (0,52 à 1,30)

Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir / ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
	darunavir/ ritonavir						
Co-administration avec d'autres antirétroviraux							
Didanosine	400 mg 1 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	17	↔	0,84 (0,59 à 1,20)	0,91 (0,75 à 1,10)	-
Éfavirenz	600 mg 1 f.p.j.	300/100 mg 2 f.p.j.	12	↑	1,15 (0,97 à 1,35)	1,21 (1,08 à 1,36)	1,17 (1,01 à 1,36)
Étravirine	100 mg 2 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	14	↓	0,68 (0,57 à 0,82)	0,63 (0,54 à 0,73)	0,51 (0,44 à 0,61)
Rilpivirine	150 mg 1 f.p.j. ^a	800/100 mg 1 f.p.j.	14	↑	1,79 (1,56 à 2,06)	2,30 (1,98 à 2,67)	2,78 (2,39 à 3,24)
Névirapine	200 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	8	↑	1,18 (1,02 à 1,37)	1,27 (1,12 à 1,44)	1,47 (1,20 à 1,82)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 f.p.j.	300/100 mg 2 f.p.j.	12	↑	1,24 (1,08 à 1,42)	1,22 (1,10 à 1,35)	1,37 (1,19 à 1,57)
Maraviroc	150 mg 2 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	12	↑	2,29 (1,46 à 3,59)	4,05 (2,94 à 5,59)	8,00 (6,35 à 10,1)
Co-administration avec d'autres médicaments							
Atorvastatine	40 mg 1 f.p.j. si administrée seule 10 mg 1 f.p.j. si administrée avec l'association	300/100 mg 2 f.p.j.	15	↑	0,56 (0,48 à 0,67)	0,85 (0,76 à 0,97)	1,81 (1,37 à 2,40)

Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir / ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
	darunavir/ ritonavir						
Buprénorphine / naloxone	8/2 mg à 16/4 mg 1 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	17	↔	0,92 ^d (0,79 à 1,08)	0,89 ^d (0,78 à 1,02)	0,98 ^d (0,82 à 1,16)
Norbuprénorphine			17	↑	1,36 (1,06 à 1,74)	1,46 (1,15 à 1,85)	1,71 (1,29 à 2,27)
Carbamazépine	200 mg 2 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	16	↑	1,43 (1,34 à 1,53)	1,45 (1,35 à 1,57)	1,54 (1,41 à 1,68)
Époxy-carbamazépine			16	↓	0,46 (0,43 à 0,49)	0,46 (0,44 à 0,49)	0,48 (0,45 à 0,51)
Clarithromycine	500 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	17	↑	1,26 (1,03 à 1,54)	1,57 (1,35 à 1,84)	2,74 (2,30 à 3,26)
Digoxine	0,4 mg	600/100 mg 2 f.p.j.	8	↑	1,15 (0,89 à 1,48)	1,36 (0,81 à 2,27)	-
Éthinylestradiol (EE)	Ortho-Novum 1/35 (35 µg EE/ 1 mg NE)	600/100 mg 2 f.p.j.	11	↓	0,68 (0,61 à 0,74)	0,56 (0,50 à 0,63)	0,38 (0,27 à 0,54)
Noréthindrone (NE)			11	↓	0,90 (0,83 à 0,97)	0,86 (0,75 à 0,98)	0,70 (0,51 à 0,97)
Kétoconazole	200 mg 2 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	15	↑	2,11 (1,81 à 2,44)	3,12 (2,65 à 3,68)	9,68 (6,44 à 14,55)

Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir / ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
R-méthadone	55-150 mg 1 f.p.j.	600/100 mg 2 f.p.j.	16	↓	0,76 (0,71 à 0,81)	0,84 (0,78 à 0,91)	0,85 (0,77 à 0,94)
Paroxétine	20 mg 1 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	16	↓	0,64 (0,59 à 0,71)	0,61 (0,56 à 0,66)	0,63 (0,55 à 0,73)
Pravastatine	40 mg en dose unique	600/100 mg 2 f.p.j.	14	↑	1,63 (0,95 à 2,82)	1,81 (1,23 à 2,66)	-
Rifabutine	150 mg tous les deux jours si administré avec l'association darunavir/ritonavir	600/100 mg 2 f.p.j. ^e	11	↑	0,72 (0,55 à 0,93)	0,93 (0,80 à 1,09)	1,64 (1,48 à 1,81)
25-O-désacétyl-rifabutine	300 mg 1 f.p.j. si administrée seule		11	↑	4,77 (4,04 à 5,63)	9,81 (8,09 à 11,9)	27,1 (22,2 à 33,2)
Sertraline	50 mg 1 f.p.j.	400/100 mg 2 f.p.j.	13	↓	0,56 (0,49 à 0,63)	0,51 (0,46 à 0,58)	0,51 (0,45 à 0,57)
Sildénafil	100 mg (dose unique) si administré seul 25 mg (dose unique) si administré avec l'association darunavir/ritonavir	400/100 mg 2 f.p.j.	16	↑	0,62 (0,55 à 0,70)	0,97 (0,86 à 1,09)	-

Médicament co-administré	Dose/schéma posologique		n	PK	Rapport moyen des moindres carrés (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des <u>médicaments administrés</u> en concomitance avec/sans darunavir Absence d'effet = 1,00		
	Médicament co-administré	Darunavir / ritonavir			C _{max}	ASC	C _{min}
<p>n = nombre de patients pour lesquels on dispose de données; - = pas d'information disponible.</p> <p>^a 1 f.p.j. = une fois par jour.</p> <p>^b 2 f.p.j. = deux fois par jour.</p> <p>^c 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 2 f.p.j.</p> <p>^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 l'association darunavir/rtv.</p> <p>^e Comparativement à la rifabutine à 300 mg 1 f.p.j.</p> <p>^f n = 14 pour la C_{max}</p>							

9.5 Interactions médicament-aliment

Le darunavir 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.

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, les comprimés APO-DARUNAVIR doivent être pris avec du ritonavir et avec des aliments.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

L'utilisation concomitante de darunavir/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 de darunavir/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 l'apparition possible d'une résistance au darunavir/rtv ou à la classe des inhibiteurs de la protéase (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, tableau 11](#)).

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

10.2 Pharmacodynamie

Électrocardiogramme (effet sur l'intervalle QT)

Dans le cadre d'un essai ouvert à répartition aléatoire et contrôlé par placebo et par témoin actif suivant un plan croisé en quatre phases, 40 sujets sains ont reçu des doses suprathérapeutiques 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.

10.3 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 générale au darunavir quand on a co-administré par voie orale une dose unique

de 600 mg de darunavir et une dose de 100 mg 2 f.p.j. de ritonavir. On doit donc utiliser le darunavir uniquement en association avec 100 mg de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique.

Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques du darunavir à 600 mg et du darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j.

Paramètres pharmacocinétiques du darunavir	Darunavir à 600 mg par voie orale n = 7 (moyenne ± É-T, T _{max} : médiane [intervalle])	Darunavir à 600 mg par voie orale + rtv à 100 mg 2 f.p.j. n = 7 (moyenne ± É-T, 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

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 2 f.p.j. L'augmentation de la posologie de ritonavir à plus de 100 mg 2 f.p.j. n'a pas significativement influencé les concentrations de darunavir. Il n'est pas recommandé de modifier la dose de ritonavir. Selon des données *in vivo*, l'association darunavir/ritonavir inhiberait le transporteur de la glycoprotéine P (gp P).

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 16 présente les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre pour une dose de darunavir/ritonavir à 800/100 mg 1 f.p.j.

Tableau 16 : Profils des concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre en fonction du temps pour le darunavir et le ritonavir à 800/100 mg 1 f.p.j. à la semaine 4 (Étude TMC114-C211)

Heures de mesure	Darunavir		Ritonavir	
	Moyenne ± É-T (ng/mL)	CV (%)	Moyenne ± É-T (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 17 présente les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre pour une dose de darunavir/ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j.

Tableau 17 : Profils des concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre en fonction du temps pour le darunavir et le ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j. à la semaine 4 (Données intégrées des essais POWER 1 et POWER 2, analyse primaire après 24 semaines)

Heures de mesure	Darunavir		Ritonavir	
	Moyenne ± É-T (ng/mL)	CV (%)	Moyenne ± É-T (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

Les comprimés darunavir doivent être pris avec du ritonavir et avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition au darunavir (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9.5 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).

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.

Élimination

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 particulières et états pathologiques

- **Enfants** : 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 le darunavir/rtv à 600/100 mg deux fois par jour (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Tableau 18 : Étude de pharmacocinétique démographique relative à l'exposition au darunavir (étude TMC114-C212) après l'administration des doses indiquées au tableau³

Paramètre	Étude TMC114-C212 darunavir/ritonavir deux fois par jour n = 74
ASC _{24h} (ng·h/mL) ^c	
Moyenne ± écart-type	126 377 ± 34 356
Médiane (intervalle)	127 340 (67 054-230 720)
C _{0h} (ng/mL)	

Paramètre	Étude TMC114-C212 darunavir/ritonavir deux fois par jour n = 74
Moyenne ± écart-type	3 948 ± 1 363
Médiane (intervalle)	3 888 (1 836-7 821)
N = nombre de sujets pour lesquels on dispose de données. ^c L'ASC _{24h} est calculée comme ASC _{12h} *2	

- **Personnes âgées** : une analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VIH-1 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-1 (n = 12, ≥ 65 ans) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Sexualité** : les analyses pharmacocinétiques de populations montrent une exposition au darunavir légèrement plus importante (16,8 %) chez les femmes infectées par le VIH-1 (n = 68) comparativement aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent**

Grossesse et post-partum

Dans le cadre d'un traitement antirétroviral, l'exposition au darunavir total et au ritonavir après la prise de darunavir/ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j. et de darunavir/ritonavir à 800/100 mg 1 f.p.j. était généralement plus faible pendant la grossesse par comparaison au post-partum (voir [tableau 19](#) et [tableau 20](#)). Cependant, pour le darunavir non lié (c.-à-d. le darunavir actif), les paramètres pharmacocinétiques étaient moins réduits pendant la grossesse par comparaison au post-partum, en raison d'une augmentation de la fraction non liée du darunavir pendant la grossesse par comparaison au post-partum.

Tableau 19 : Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après administration de darunavir/ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j. dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le 2^e trimestre de la grossesse, le 3^e trimestre de la grossesse et le post-partum

Pharmacocinétique du darunavir au total (moyenne ± É-T)	2 ^e trimestre de grossesse (n = 12) ^a	3 ^e trimestre de grossesse (n = 12)	Post-partum (6 à 12 semaines) (n = 12)
C _{max} , ng/mL	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
ASC _{12h} , ng.h/mL	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/mL	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216
^a n = 11 pour l'ASC _{12h}			

Tableau 20 : Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après administration de darunavir/ritonavir à 800/100 mg 2 f.p.j. dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le 2^e trimestre de la grossesse, le 3^e trimestre de la grossesse et le post-partum

Pharmacocinétique du darunavir au total (moyenne ± É-T)	2 ^e trimestre de la grossesse (n = 17)	3 ^e trimestre de grossesse (n = 15)	Post-partum (6 à 12 semaines) (n = 16)
C _{max} , ng/mL	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
ASC _{24h} , ng.h/mL	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/mL	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

Chez les femmes recevant le darunavir/ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j. pendant le deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes pour la C_{max}, l'ASC_{12h} et la C_{min} du darunavir total étaient respectivement de 28 %, 26 % et 26 % inférieures par comparaison au post-partum; pendant le troisième trimestre de la grossesse, les valeurs pour la C_{max}, l'ASC_{12h} et la C_{min} du darunavir total étaient respectivement de 18 % inférieures, 16 % inférieures et 2 % supérieures par comparaison au post-partum.

Chez les femmes recevant le darunavir/ritonavir à 800/100 mg 1 f.p.j. pendant le deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes pour la C_{max}, l'ASC_{24h} et la C_{min} du darunavir total étaient respectivement de 33 %, 31 % et 30 % inférieures par comparaison au post-partum; pendant le troisième trimestre de la grossesse, les valeurs pour la C_{max}, l'ASC_{24h} et la C_{min} du darunavir total étaient respectivement de 29 %, 32 % et 50 % inférieures par comparaison au post-partum.

- **Origine ethnique** : l'analyse pharmacocinétique de populations portant sur le darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 a indiqué que l'origine ethnique n'a pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.
- **Insuffisance hépatique** :

Insuffisance hépatique

Dans une étude à doses multiples associant le darunavir et le 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 insuffisance hépatique légère (catégorie A de Child-Pugh, n = 8) ou modérée (catégorie B de Child-Pugh, n = 8) étaient comparables à ceux des sujets sains. L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'a pas été étudié (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 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 patients atteints d'insuffisance rénale, l'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la pharmacocinétique du darunavir n'était pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée infectés par le VIH-1 (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min, n = 20) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

Analyses pharmacocinétiques de population chez les patients infectés par le VIH-1

Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients infectés par le VIH-1 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-1. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré une exposition au darunavir légèrement plus importante chez les femmes infectées par le VIH-1 comparativement aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

L'analyse pharmacocinétique de populations portant sur le darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 a indiqué que l'origine ethnique 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 insuffisance 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 insuffisance hépatique légère à modérée. Le darunavir n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave.

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-1 et présentant une insuffisance rénale modérée. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance 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 (É-T) 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 2 f.p.j. (TMC114-C213 et TMC114-C202, analyse primaire à la semaine 24) sont respectivement de 3 578 (\pm 1 151) ng/mL et de 62 349 (\pm 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 21](#) présente les analyses pharmacocinétiques de population estimatives pour le darunavir après l'administration orale de darunavir/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 darunavir/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 21 : Analyses pharmacocinétiques de population estimatives du darunavir lorsque le darunavir/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 darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. n = 335	Étude TMC114-C229 darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. n = 280	Étude TMC114-C214 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. n = 285	Étude TMC114-C229 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. n = 278	Études TMC114-C213 et TMC114-C202 (données intégrées) darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. n = 119
ASC_{24h} (ng·h/mL)^a					
Moyenne \pm écart-type	93 026 \pm 27 050	93 334 \pm 28 626	116 796 \pm 33 594	114 302 \pm 32 681	124 698 \pm 32 286
Médiane (intervalle)	87 854 (45 000 à 219 240)	87 788 (45 456 à 236 920)	111 632 (64 874 à 355 360)	109 401 (48 934 à 323 820)	123 336 (67 714 à 212 980)
C_{0h} (ng/mL)					
Moyenne \pm écart-type	2 282 \pm 1 168	2 160 \pm 1 201	3 490 \pm 1 401	3 386 \pm 1 372	3 578 \pm 1 151
Médiane (intervalle)	2 041 (368 à 7 242)	1 896 (184 à 7 881)	3 307 (1 517 à 13 198)	3 197 (250 à 11 865)	3 539 (1 255 à 7 368)

n = nombre de patients présentant des données. ^a L' ASC_{24h} est calculée sur la base de

l'ASC_{12 h} x 2.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

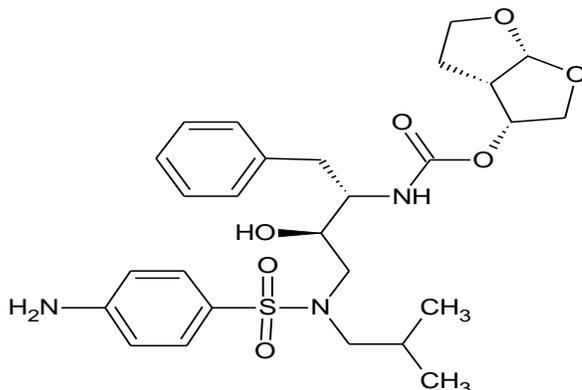
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Darunavir

Nom chimique : [(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophényl)sulfonyl](2-méthylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phénylméthyl)propyl]-acide carbamique (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl ester

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₇H₃₇N₃O₇S et 547,66 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : le darunavir est une poudre blanche à blanc cassé.

Solubilité : Soluble dans le DMSO.

14 ESSAIS CLINIQUES

Généralités

Les données probantes sur l'efficacité du darunavir/rtv sont basées sur des analyses de données à 192 semaines provenant d'un essai de phase III à répartition aléatoire, 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 à répartition aléatoire, 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 à répartition aléatoire 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 à répartition aléatoire 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 le darunavir/rtv à la dose recommandée.

14.1 Essais cliniques par indication

Patients adultes n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux

TMC114-C211 (ARTEMIS)

Données démographiques et méthodologie des essais

Les données probantes sur l'efficacité du darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. sont basées sur des analyses de données à 192 semaines provenant de TMC114-C211, un essai de phase III à répartition aléatoire, ouvert et contrôlé, mené auprès de patients infectés par le VIH-1 qui n'ont jamais été traités par des antirétroviraux; cet essai vise à comparer le darunavir/rtv à 800/100 mg 1f.p.j. 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 consistant en 300 mg 1 f.p.j. de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et de 200 mg 1 f.p.j. d'emtricitabine (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 répartition aléatoire 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 une charge virale plasmatique confirmée de l'ARN du VIH-1 < 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 darunavir/rtv et le groupe lopinavir/rtv (voir le [tableau 22](#)). Le Tableau 22 établit une comparaison des caractéristiques démographiques et des données de départ des patients sous darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et des patients sous lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour dans le cadre de l'essai ARTEMIS. Les 343 patients sous darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. avaient un âge médian de 34 ans (intervalle : 18 à 70 ans), 70 % étaient des hommes, 40 % étaient d'origine ethnique blanche, 23 % d'origine ethnique 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 22 : Caractéristiques démographiques et données de départ des patients de l'essai TMC114-C211

	Essai TMC114-C211 à répartition aléatoire	
	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 343	Lopinavir/ ritonavir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (ans) (intervalle, ans)	34 (18 à 70)	33 (19 à 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 à 750)	218 (2 à 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 le darunavir/rtv à

800/100 mg 1 f.p.j. par rapport au traitement par le lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour a été démontrée sur 48 semaines de traitement (83,7 % dans le groupe sous darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. 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 bienfait immunologique dans le groupe sous darunavir/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 darunavir/rtv par rapport à 57,2 % dans le groupe sous lopinavir/rtv. La non-infériorité de la réponse virologique a été démontrée ($p < 0,001$) à la fois pour la population conforme au protocole et celle en ITT. De plus, la supériorité statistique du groupe sous darunavir/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 23 présente les résultats du traitement à la semaine 48 et à la semaine 192 de l'essai ARTEMIS sur la population ayant suivi le protocole et ayant reçu le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j.

Tableau 23 : Résultats du traitement réparti de façon aléatoire jusqu'aux semaines 48 et 192 de l'essai TMC114-C211 pour la population ayant suivi le protocole

	Étude TMC114-C211 à répartition aléatoire			
	Semaine 48		Semaine 192	
	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 340	Lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 340	Lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
Réponse virologique	83,8 %	78,3 %	69,1 %	57,1 %
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL (ARN du VIH-1 < 400 copies/mL)	(87,9 %)	(85,3 %)	(75,2 %)	(65,0 %)
Échec virologique	5,8 %	10,1 %	8,2 %	12,5 %
Rebond virologique ^a	1,5 %	2,6 %	7,0 %	11,0 %
Suppression	4,4 %	7,5 %	1,2 %	1,4 %

Étude TMC114-C211 à répartition aléatoire				
	Semaine 48		Semaine 192	
	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 340	Lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TDF/FTC n = 340	Lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour + TDF/FTC n = 346
virale jamais obtenue ^b				
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.				
^a 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.				
^b 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 log₁₀ copies/mL à la semaine 48 (-2,35 log₁₀ copies/mL à la semaine 192) dans le groupe recevant le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et de -2,65 log₁₀ copies/mL à la semaine 48 (-2,03 log₁₀ 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 cellules/mm³ et 148 cellules/mm³ à la semaine 48; 266 cellules/mm³ et 269 cellules/mm³ à la semaine 192 dans le groupe sous darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. 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 24. Pour les patients dont la CV au départ était < 100 000 copies/mL, les réponses étaient similaires sous darunavir/rtv et lopinavir/ritonavir; les patients dont la CV au départ était ≥ 100 000 copies/mL et ayant reçu le darunavir/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 24 : 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

	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. n = 343		Lopinavir/ritonavir à 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 probantes indiquant une efficacité comparable de darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et de darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. chez des patients ayant déjà été 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 probantes sur l'efficacité du darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. chez des patients ayant déjà été traités sont basées sur l'analyse à 96 semaines de l'essai de phase III TMC114- C214 (TITAN) mené auprès de patients ayant déjà été 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 des essais

TMC114-C229 était un essai à répartition aléatoire et ouvert visant à comparer le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. au darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. chez des patients infectés par le VIH-1 ayant déjà été 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 25 présente une comparaison des caractéristiques démographiques et des données de départ entre les patients sous darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et ceux sous darunavir/rtv à 600/100 mg 1 f.p.j. 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 25 : Caractéristiques démographiques et données de départ des patients de l'étude TMC114-C229 (population en ITT^a)

	Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire	
	Darunavir/ritonavir à 800/100 mg 1 f.p.j.+ TBO n = 280	Darunavir/ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j. + 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 initial moyen d'ARN du VIH-1 (log ₁₀ copies/mL)	4,19	4,13
Numération initiale médiane de cellules CD4+ (cellules/mm ³) (intervalle, cellules/mm ³)	219 (24 à 1 306)	236 (44 à 864)
Pourcentage de patients dont la	13 %	11 %

	Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire	
	Darunavir/ritonavir à 800/100 mg 1 f.p.j.+ TBO n = 280	Darunavir/ritonavir à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 296
charge virale initiale est ≥ 100 000 copies/mL		
Pourcentage de patients dont la numération initiale de cellules CD4+ est < 200 cellules/mm ³	43 %	39 %
FC médian pour le darunavir (intervalle) ^b	0,50 (0,1 à 1,8)	0,50 (0,1 à 1,9)
Nombre médian de mutations associées à une résistance ^c :		
Mutations aux IP	3	4
Mutations aux INNTI	2	1
Mutations aux INTI	1	1
Pourcentage de patients dont le nombre initial de mutations primaires de résistance aux inhibiteurs de la protéase au départ est de		
0	84 %	84 %
1	8 %	9 %
2	5 %	4 %
≥ 3	3 %	2 %
Nombre médian d'antirétroviraux utilisés antérieurement ^d :		
INTI	3	3
INNTI	1	1
IP (sauf le ritonavir à faible dose)	1	1
<p>^a La population en intention de traiter (ITT) était définie comme le groupe de patients répartis au hasard ayant pris au moins une dose de médicament à l'étude, qu'ils aient ou non respecté le protocole.</p> <p>^b D'après le phénotype [FC] (Antivirogram™) FC = CE₅₀ du virus du patient/CE₅₀ du virus de type sauvage servant de référence.</p> <p>^c 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.</p> <p>^d On ne compte que les ARV, à l'exclusion du ritonavir à faible dose.</p>		

Les données probantes indiquant une efficacité comparable de darunavir/rtv à 800/100 mg die

et de darunavir/rtv à 600/100 mg b.i.d. chez des patients ayant déjà été 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).

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 darunavir/rtv 1 f.p.j. et de 70,9 % pour le groupe sous darunavir/rtv 2 f.p.j. (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 darunavir/rtv 1 f.p.j. par rapport à darunavir/rtv 2 f.p.j. tant pour la population en ITT que pour la population conforme au protocole (valeur de $p < 0,001$). Le tableau 26 présente un résumé des résultats à 48 semaines chez les patients sous darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. dans le cadre de l'étude TMC114-C229.

Tableau 26 : Résultats du traitement à répartition aléatoire jusqu'à la semaine 48 de l'étude TMC114-C229

	Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire			
	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TBO n = 294	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 296	Différence au niveau de la réponse virologique [IC à 95 %]	Valeur p pour la non-infériorité
Réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL)	71,4 % ^a	70,3 % ^a	1,2 [-6,2 à 8,5]	< 0,001 ^b
Échec virologique ^c : Absence de réponse initiale ^d	10,5 % ^a	8,1 % ^a		
Rebond virologique ^e	2,4 %	2,0 %		
Suppression virale jamais obtenue ^f	4,8 %	5,1 %		
Abandon en raison d'événements	2,4 %	2,0 %		

	Étude TMC114-C229 à répartition aléatoire			
	Darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. + TBO n = 294	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 296	Différence au niveau de la réponse virologique [IC à 95 %]	Valeur p pour la non-infériorité
indésirables				
Décès	0,6 %	1,7 %		
Abandon pour d'autres raisons ^g	7,8 %	10,8 %		

n = nombre total de patients appartenant à la population en ITT pour lesquels on dispose de données.

^a 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.

^b Sur la base d'une approximation normale de la différence au niveau de la réponse.

^c 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.

^d 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.

^e 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).

^f Patients n'ayant jamais atteint une charge virale confirmée < 50 copies/mL avant la semaine 48.

^g Comprend : consentement annulé, perdus de vue, déménagements, etc.

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 pour les groupes darunavir/ritonavir 1 f.p.j. et darunavir/ritonavir 2 f.p.j., respectivement. 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 1 f.p.j. et 2 f.p.j. 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 dans les groupes recevant le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et recevant le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j., respectivement).

Étude TMC114-C214 (TITAN)

Données démographiques et méthodologie des essais

TMC114-C214 était un essai de phase III en cours, ouvert, à répartition aléatoire et contrôlé, visant à comparer le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. avec le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. 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 darunavir/rtv et celui sous lopinavir/ritonavir. Le tableau 27 présente une comparaison des caractéristiques démographiques et des données de départ entre les patients sous darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et ceux sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. dans le cadre de l'étude TMC114-C214.

Tableau 27 : Caractéristiques démographiques et données de départ des patients de l'étude TMC114-C214

	Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire	
	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 298	Lopinavir/ ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. + 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 %

	Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire	
	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 298	Lopinavir/ ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 297
Race		
Blanche	54 %	57 %
Noire	18 %	17 %
Hispanique	15 %	15 %
Asiatique	9 %	9 %
Données de départ		
Taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 (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 initiale 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 ^a :	4	4
Mutations aux IP		
Mutations aux INNTI	1	1
Mutations aux INTI	2	2
Pourcentage de patients dont le nombre initial de mutations primaires de résistance aux inhibiteurs de la protéase ^a est de :		
≤ 1	78 %	80 %
2	8 %	9 %
≥ 3	13 %	11 %
Nombre médian d'antirétroviraux utilisés antérieurement ^b :	4	4
INTI		
INNTI	1	1
IP (sauf le ritonavir à faible dose)	1	1
Pourcentage de patients résistants ^c à tous les IP disponibles ^d au départ, à	2 %	3 %

Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire		
	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 298	Lopinavir/ ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 297
l'exception du darunavir		
<p>^a 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.</p> <p>^b On ne compte que les ARV, à l'exclusion du ritonavir à faible dose.</p> <p>^c D'après le phénotype (Antivirogram™).</p> <p>^d IP commercialisés au moment de l'inclusion à l'étude.</p>		

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 le darunavir/ritonavir et le 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 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. dans le cadre de l'étude TMC114-C214 sont présentés au tableau 28.

Tableau 28 : Résultats du traitement à répartition aléatoire aux semaines 48 et 96 de l'étude TMC114-C214

	Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire			
	48 semaines		96 semaines	
	Darunavir/ rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 274	Lopinavir/ ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 280	Darunavir/ rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 280	Lopinavir/ ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 294
Réponse virologique	211 (77,0 %)	189 (67,5 %)	189 (67,5 %)	175 (59,5 %)
ARN du VIH-1 < 400 copies/mL (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL)	[196 (71,5 %)]	[169 (60,4 %)]	[172 (61,4 %)]	[164 (55,8 %)]
Échec virologique	28 (10,2 %)	51 (18,2 %)	31 (11,1 %)	61 (20,7 %)
Absence de réponse initiale^a	19 (6,9 %)	29 (10,4 %)	19 (6,8 %)	35 (11,9 %)
Rebond	9 (3,3 %)	21 (7,5 %)	12 (4,3 %)	25 (8,5 %)

Étude TMC114-C214 à répartition aléatoire				
	48 semaines		96 semaines	
	Darunavir/ rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 274	Lopinavir/ ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 280	Darunavir/ rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 280	Lopinavir/ ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 294
virologique^b				
Abandon en raison d'échec virologique : suppression virale jamais obtenue^c	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.				
^a Patients dont la charge virale est ≥ 400 copies/mL à la semaine 16 et sans charge virale confirmée < 400 copies/mL à la semaine 48 et à la semaine 96.				
^b 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 aux semaines 48 et 96.				
^c 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 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. (67,5 % et 61,4 %, respectivement) comparativement au groupe sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. (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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. a été démontrée par rapport au traitement par le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. ($p < 0,001$). De plus, la supériorité du groupe sous darunavir/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 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. par rapport à 69,3 % dans le groupe sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. 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 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et de -1,54 log₁₀ copies/mL dans le groupe sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. 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 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j.).

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 à répartition aléatoire 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 répartis de façon aléatoire pour recevoir le darunavir/rtv prenaient la dose recommandée de 600/100 mg 2 f.p.j.

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 des IP, des INNTI et des 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 répartition aléatoire 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 le darunavir/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 darunavir/rtv et le groupe recevant les IP comparateurs. Le tableau 29 présente une comparaison des

caractéristiques démographiques et des données de départ entre les patients sous darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et les patients ayant reçu l'IP de comparaison dans le cadre d'une analyse regroupée des essais TMC114-C213 et TMC114-C202.

Tableau 29 : Caractéristiques démographiques et données de départ chez les patients des essais TMC114-C213 et TMC114-C202 (analyse regroupée)

	Études	
	TMC114-C213 et TMC114-202 à répartition aléatoire	
	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 131	IP de comparaison + TBO n = 124
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (ans)	43	44
(intervalle, ans)	(27 à 73)	(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 associées à une résistance ^a :		
Mutations aux IP	12	12
Mutations aux INNTI	1	1

	Études TMC114-C213 et TMC114-202 à répartition aléatoire	
	Darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. + TBO n = 131	IP de comparaison + TBO n = 124
Mutations aux INTI	6	5
Pourcentage de patients dont le nombre initial de mutations primaires de résistance aux inhibiteurs de la protéase ^a est de :		
≤ 1	8 %	9 %
2	22 %	21 %
≥ 3	70 %	70 %
Nombre médian d'antirétroviraux utilisés antérieurement ^b :	6	6
INTI		
INNTI	1	1
IP (sauf le ritonavir à faible dose)	4	4
Pourcentage de patients résistants ^b 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 %
^a Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, <i>et al.</i> Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Automne 2006. <i>Top HIV Med</i> 2006; 14(3): 125-130. ^b D'après le phénotype (Antivirogram™). ^c IP commercialisés au moment de l'inclusion dans l'étude.		

Résultats de l'étude

Les résultats à la semaine 48 des patients recevant la dose recommandée de darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. provenant des essais regroupés TMC114-C213 et TMC114-C202 sont présentés au tableau 30.

Tableau 30 : Résultats du traitement à répartition aléatoire à la semaine 48 dans le cadre des études TMC114-C213 et TMC114-C202 (analyse regroupée)

	Études TMC114-C213 et TMC114-C202 à répartition aléatoire	
	Darunavir/rtv à 600 mg 2 f.p.j. + 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 % ^d (45,0 %) ^d	16,1 % (11,3 %)
Échec virologique	29,0 %	75,0 %
Absence de réponse initiale ^a	8,4 %	53,2 %
Rebond virologique ^b	16,0 %	13,7 %
Suppression virale jamais obtenue ^c	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 %
^a 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 par rapport au départ. ^b 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 la charge virale de 1 log ₁₀ au bout de 48 semaines. ^c Patients n'ayant jamais obtenu une baisse confirmée de la charge virale de 1 log ₁₀ avant la semaine 48. ^d p < 0,001 d'après un modèle de régression logistique; valeurs p [darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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 log₁₀ copies/mL dans le groupe recevant le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. et de -0,37 log₁₀ 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 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. (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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. a entraîné, chez 56,5 % patients, une diminution d'au moins 1 log₁₀ 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 log₁₀ 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 des essais

Des données additionnelles sur l'efficacité du darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. ont été obtenues auprès de patients ayant déjà été traités qui ont participé à l'essai non à répartition aléatoire TMC114-C215 (POWER 3). Les 318 patients inclus dans l'analyse d'efficacité sur 96 semaines ont commencé le traitement par le darunavir/rtv à la dose recommandée de 600/100 mg 2 f.p.j. 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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 à répartition aléatoire 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 log₁₀ 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 des 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.

Enfants

Patients pédiatriques ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

Les données probantes sur l'efficacité du darunavir/rtv dans le traitement des patients pédiatriques ayant déjà reçu un agent antirétroviral sont tirées d'un essai de phase II.

TMC114-C212 (DELPHI)

Données démographiques et méthodologie de l'essai

L'étude TMC114-C212 (DELPHI) est un essai ouvert de phase II, mené sur 48 semaines, qui évalue la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du darunavir/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 le darunavir/rtv en combinaison avec d'autres antirétroviraux (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour les recommandations posologiques en fonction du poids corporel). La réponse virologique se définissait 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. Au départ, 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 la 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 sur le plan de l'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 log₁₀ 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 log₁₀ 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).

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés APO-DARUNAVIR 800 mg (Apotex Inc.) et PREZISTA® 800 mg (Janssen Inc.), avec co-administration de NORVIR® (ritonavir) 100 mg comprimés (Abbott Laboratories Limitée.) deux fois par jour, a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Les données comparatives de biodisponibilité de 42 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Darunavir (1 x 800 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	123 310,5 128 778,8 (29,9)	127 116,3 133 153,2 (30,2)	97,0	92,6 à 101,7
ASC _I (ng•h/mL)	127 233,8 133 681,9 (32,0)	129 781,6 136 310,5 (31,1)	98,0	93,4 à 102,9
C _{max} (ng/mL)	9 867,1 10 014,8 (17,3)	10 607,4 10 748,8 (17,0)	93,0	88,8 à 97,5
T _{max} ³ (h)	4,5 (1,5 – 6,0)	4,5 (2,0 – 6,0)		
T _{1/2} ⁴ (h)	11,5 (57,3)	10,1 (42,5)		

Darunavir (1 x 800 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %

¹ APO-DARUNAVIR (darunavir) en comprimés de 800 mg (Apotex Inc.)

² PREZISTA® (darunavir) en comprimés de 800 mg (Janssen Inc.)

³ Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Essai TMC114-TiDP3-C162

Lors d'un essai ouvert de phase I sur la biodisponibilité, à répartition aléatoire en deux volets et croisé, 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 féminins et masculins 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 féminins et masculins 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 31.

Tableau 31 : Résumé des études de biodisponibilité comparative chez des patients à jeun et nourris

Darunavir (TMC114) 1 comprimé à 600 mg et 2 comprimés à 300 mg Données d'observation Moyenne géométrique^a Moyenne arithmétique (CV %)						
Nourris				À jeun		
Paramètre	Substance de référence ^b	Substance à l'essai ^c	Rapport des moyennes géométriques (%) ^a (intervalle de confiance à 90 %)	Substance de référence ^b	Substance à l'essai ^c	Rapport des moyennes géométriques (%) ^a (intervalle de confiance à 90 %)
ASC _{dern} (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)
ASC _∞ (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)
T _{max} ^d (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} ^e (h)	15,81 (33,4)	15,94 (42,9)		19,09 (38,0)	18,97 (58,5)	

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

^b Comprimé de darunavir à 300 mg (F016)

^c Comprimé de darunavir à 600 mg (F032)

^d Médiane arithmétique exprimée (intervalle) seulement

^e Moyenne arithmétique exprimée (CV %) seulement

Essai TMC114-TiDP3-C176

Lors d'un essai ouvert de phase I sur la biodisponibilité, à répartition aléatoire en deux volets et croisé, 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 féminins et masculins 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 féminins et masculins 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 32.

Tableau 32 : Résumé des études de biodisponibilité comparative chez des patients à jeun et nourris

Darunavir (TMC114) 1 comprimé à 800 mg et 2 comprimés à 400 mg Données d'observation						
Moyenne géométrique^a Moyenne arithmétique (CV %)						
Nourris				À jeun		
Paramètre	Substance de référence ^b	Substance à l'essai ^c	Rapport des moyennes géométriques (%) ^a (intervalle de confiance à 90 %)	Substance de référence ^b	Substance à l'essai ^c	Rapport des moyennes géométriques (%) ^a (intervalle de confiance à 90 %)
ASC _{dern} (ng·h/mL)	101 800 105 900 (30,72)	99 350 105 100 (36,04)	97,59 (93,82 à 101,51)	86 000 96 120 (57,04)	85 300 91 140 (44,16)	99,18 (94,35 à 104,27)
ASC _∞ (ng·h/mL)	105 100 109 700 (32,32)	103 100 109 600 (37,91)	98,12 (94,11 à 101,31)	92 420 105 000 (62,36)	92 720 99 540 (49,60)	100,33 (94,80 à 106,19)
C _{max} (ng/mL)	6 890 7 031 (23,74)	6 580 6 773 (24,63)	95,50 (92,15 à 98,97)	4 658 4 866 (29,62)	4 750 4 914 (27,10)	101,97 (98,03 à 106,07)
T _{max} ^d (h)	2,98 (1,00 à 5,97)	2,98 (0,97 à 5,00)		2,02 (0,97 à 23,93)	2,00 (1,00 à 4,98)	
t _{1/2} ^e (h)	13,45 (35,47)	14,03 (32,94)		16,09 (52,05)	16,96 (101,30)	

- ^a D'après des estimations de moyenne des moindres carrés
^b Comprimé de darunavir à 400 mg (F030)
^c Comprimé de darunavir à 800 mg (G002)
^d Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
^e Moyenne exprimée (CV %) seulement

Essai TMC114-TiDP3-C169

Lors d'un essai ouvert de phase I sur la biodisponibilité, à répartition aléatoire et croisé à trois permutations, on a évalué le taux et l'étendue de l'absorption du darunavir après l'administration de deux préparations différentes (comprimés et suspension orale) (avec du ritonavir à faible dose) chez 20 sujets sains à jeun et nourris.

Dix-sept sujets masculins et féminins ont reçu au hasard une dose unique de 600 mg de darunavir sous forme de comprimés à 300 mg (2 x 300 mg; traitement A; sujets nourris), suivie d'une dose orale unique de 600 mg sous forme de suspension à 100 mg/mL (6 x 100 mg/mL; traitement B; sujets à jeun), suivie d'une dose orale unique de 600 mg de darunavir sous forme de suspension à 100 mg/mL (6 x 100 mg/mL; traitement C; sujets nourris). Les résultats montrent que la biodisponibilité d'une dose de 2 x 300 mg de darunavir administrée à des sujets nourris est comparable à celle d'une dose de 6 mL x 100 mg/mL de darunavir administrée à des sujets nourris ou à jeun.

Le résumé des résultats de la comparaison entre le comprimé à 300 mg et la suspension à 100 mg/mL administrés à des sujets nourris est présenté au tableau 33.

Tableau 33 : Résumé des données de biodisponibilité comparative chez des patients nourris

Darunavir (TMC114)				
6 mL x 100 mg/mL et 2 x 300 mg (comprimés)				
Données d'observation				
Moyenne géométrique^a Moyenne arithmétique (CV %)				
Nourris				
Paramètre	Substance de référence^b	Substance à l'essai^c	Rapport des moyennes géométriques (%)^a	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{dern} (ng·h/mL)	77 480 85 240 (44,61 %)	83 320 88 410 (36,86 %)	107,5	101,1 à 114,4
ASC_∞ (ng·h/mL)	81 270 87 330 (46,82 %)	86 940 92 270 (36,35 %)	107,0	100,3 à 114,1
C_{max} (ng/mL)	5 434 5 654 (26,13 %)	5 676 5 885 (29,29 %)	104,4	99,38 à 109,8

Darunavir (TMC114) 6 mL x 100 mg/mL et 2 x 300 mg (comprimés) Données d'observation				
Moyenne géométrique^a Moyenne arithmétique (CV %)				
T _{max} ^d (h)	3,0 (2,5 à 5,0)	4,0 (1,5 à 4,0)		
t _½ ^e (h)	15,04 (52,42 %)	15,36 (41,93 %)		

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

^b Comprimé de darunavir à 300 mg (F016)

^c Suspension de darunavir à 100 mg/mL (F051)

^d Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

^e Moyenne exprimée (CV %) seulement

15 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 mcM et > 100 mcM. 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, rilpivirine, 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 susceptibilité réduite au darunavir (entre 23 et 50 fois) renfermaient deux à quatre substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. La baisse de susceptibilité au darunavir des virus émergents observée lors des expériences de sélection ne pouvait être expliquée par les mutations contre cette protéase.

La sélection *in vitro* de VIH-1 résistant au darunavir (FC 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 susceptibilité 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 le 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 le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. 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 darunavir/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 darunavir/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 darunavir/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 à dose 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 le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et dans celui ayant reçu le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. (22,1 % par rapport à 18,2 %, respectivement). Parmi les patients ayant présenté un échec virologique, sept patients (12 %) du groupe ayant reçu le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. ont développé des MAR liées à des IP, comparativement à quatre patients (10 %) du groupe ayant reçu le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. Seul un sujet, dans le groupe ayant reçu l'association darunavir/ritonavir 1 f.p.j., 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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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 le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et dans celui ayant reçu le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. Chez trois et deux de ces patients en échec virologique dans le groupe ayant reçu le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. et dans celui ayant reçu le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j., respectivement, le développement de ces RAM liées aux INTI (V75I+M184V; M184V; T215Y dans le groupe « 1 f.p.j. » et M184V; M41L+T215Y dans le groupe « 2 f.p.j. ») 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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. par rapport aux patients sous lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j. (41/298 ou 13,8 % par rapport à 79/297 ou 25,6 %, respectivement). À l'examen des patients ayant subi l'échec sous darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j., comparativement à ceux traités par le lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 f.p.j., 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 le darunavir/rtv à 800/100 mg 1 f.p.j. 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 darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j., 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 le darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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 le darunavir/rtv.

Parmi les virus isolés des patients ayant présenté un échec virologique par rebond dans le groupe sous darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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 2 f.p.j. 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 au darunavir/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 34 : Réponse (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 24) sous darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. en fonction du génotype de départ^a et de l'utilisation de l'enfuvirtide : analyse des essais POWER et DUET selon le traitement reçu

Nombre de mutations au départ ^a	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 %	29 %	62 %

	67/172	35/120	32/52
≥ 4	12 % 20/171	7 % 10/135	28 % 10/36
^a Nombre de mutations de la liste de mutations associées à une baisse de la réponse à l'association darunavir/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 35 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 35 : Réponse (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 24) sous darunavir/rtv à 600/100 mg 2 f.p.j. 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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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.

Cancérogénicité :

Le potentiel cancérogène 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).

Génotoxicité :

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.

Toxicologie pour la reproduction et le 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 le 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. De plus, les rats ayant reçu le ritonavir en concomitance n'ont présenté aucun effet tératogène lorsque les niveaux d'exposition au darunavir étaient plus élevés 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.

Toxicité juvénile :

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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1 Monographie de PREZISTA^{MD}, comprimés de darunavir à 75 mg, 150 mg, 600 mg, 800 mg, suspension orale à 100 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 268362, Janssen Inc. (03 mars 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-DARUNAVIR

Comprimés de darunavir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-DARUNAVIR** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **APO-DARUNAVIR** sont disponibles.

Pour quoi utilise-t-on APO-DARUNAVIR?

- pour le traitement de l'infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine);
- chez les patients pesant au moins 40 kg qui ont déjà pris des médicaments anti-VIH;
- toujours en association avec une faible dose (100 mg) de ritonavir (NORVIR); et
- en association avec d'autres agents anti-VIH.

Comment APO-DARUNAVIR agit-il?

Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise). APO-DARUNAVIR est un type de médicament anti-VIH appelé inhibiteur de la protéase. APO-DARUNAVIR bloque la protéase du VIH, une enzyme nécessaire à la multiplication du VIH. Utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH, APO-DARUNAVIR peut contribuer à réduire la quantité de VIH dans votre sang (ce qu'on appelle la « charge virale ») et augmenter votre compte de 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.

APO-DARUNAVIR 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.

Quels sont les ingrédients de APO-DARUNAVIR?

Ingrédient médicinaux': darunavir.

Ingrédients non médicinaux : alginate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium jaune soleil à 40

% (600 mg), oxyde ferreux et ferrique (800 mg), oxyde de fer rouge (800 mg) et polyéthylène glycol.

APO-DARUNAVIR se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 600 mg et 800 mg

N'utilisez pas APO-DARUNAVIR dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au darunavir ou à tout autre ingrédient d'APO-DARUNAVIR ou aux composants du contenant; si vous êtes allergique au darunavir ou à tout autre ingrédient d'APO-DARUNAVIR ou aux composants du contenant;
- si vous êtes allergique au ritonavir (NORVIR);
- si vous avez une maladie grave du foie;
- si vous prenez l'un des types de médicaments ci-dessous, parce que vous pourriez avoir des effets secondaires graves.

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>	<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1 (pour traiter une prostate élargie)	alfuzosine	Dérivés de l'ergot de seigle (pour traiter la migraine et les maux de tête)	dihydroergotamine (MIGRANAL) ergonovine ergotamine (CAFERGOT)
Anticoagulant (pour prévenir la coagulation des globules rouges)	apixaban (ELIQUIS) rivaroxaban (XARELTO)	Produits à base de plantes médicinales (pour améliorer l'humeur)	millepertuis commun
Antiarythmiques/antiangineux (pour traiter un rythme cardiaque irrégulier)	dronédarone (MULTAQ) ivabradine (LANCORA) lidocaïne (par injection) amiodarone (CORDARONE)	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase également appelés statines (pour diminuer le taux de cholestérol) Autres agents réduisant les lipides sériques (pour diminuer le taux de cholestérol)	lovastatine (MEVACOR) simvastatine (ZOCOR) lomitapide
Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale) si vous	colchicine	Neuroleptiques (pour traiter des troubles psychiatriques)	lurasidone (LATUDA) pimozide (ORAP)

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>	<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
avez des troubles du rein ou du foie		Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	sildénafil (REVATIO)
Antimycobactériens (pour traiter la tuberculose)	rifampicine (RIFADIN, RIFATER)	Sédatifs/hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)	triazolam (HALCION) Antiviraux (pour traiter l'hépatite C)
Antiviraux (pour traiter l'hépatite C)	elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER)		
Antagoniste des opioïdes (pour traiter la constipation induite par les opioïdes)	naloxéfol (MOVANTIK)		

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-DARUNAVIR, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes diabétique. Les médicaments anti-VIH, comme APO-DARUNAVIR, peuvent augmenter votre glycémie (taux de sucre dans le sang);
- si vous avez une maladie du foie, y compris l'hépatite B et/ou C;
- si vous êtes atteint d'hémophilie. Les médicaments anti-VIH, comme APO-DARUNAVIR, peuvent augmenter votre risque de saignements;
- si vous êtes allergique aux sulfamides;
- si vous avez déjà eu une pancréatite (inflammation du pancréas);
- si vous êtes atteint d'une infection par le VIH de stade avancé;
- si vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde :

APO-DARUNAVIR ne réduit pas le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou contact avec votre sang. Pour votre santé et pour celle des autres, il est important de toujours recourir à des pratiques sexuelles sécuritaires, comme l'emploi d'un condom de latex ou de polyuréthane ou d'autres méthodes de barrière afin de réduire la probabilité de contact des parties génitales avec tout liquide corporel. N'utilisez jamais d'aiguilles usagées et ne partagez pas les vôtres.

Les personnes qui prennent APO-DARUNAVIR ne sont pas à l'abri des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. C'est pourquoi il est très important que vous demeuriez sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Grossesse : Informez votre professionnel de la santé sans tarder si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. On ignore si APO-DARUNAVIR peut être nocif pour l'enfant à naître. Vous ne devez pas prendre APO-DARUNAVIR durant la grossesse à moins que votre professionnel de la santé soit d'avis que l'avantage escompté l'emporte sur le risque possible pour l'enfant à naître. Si vous prenez APO-DARUNAVIR pendant votre grossesse, demandez à votre professionnel de la santé comment vous pouvez vous faire inscrire au Registre des grossesses sous traitement antirétroviral.

Allaitement : N'allaitiez pas si vous prenez APO-DARUNAVIR en raison du risque de transmission du VIH à votre nourrisson par votre lait et étant donné qu'on ne connaît pas les effets que le médicament peut avoir sur votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure manière de nourrir votre enfant.

APO-DARUNAVIR ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 40 kg. Si votre enfant n'a jamais pris de médicament anti-VIH, veuillez en parler à votre professionnel de la santé.

APO-DARUNAVIR doit toujours être pris avec une faible dose de ritonavir (NORVIR). Votre professionnel de la santé vous indiquera comment prendre APO-DARUNAVIR et quels médicaments vous devez prendre avec APO-DARUNAVIR. Informez votre professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH (p. ex. de la rilpivirine). APO-DARUNAVIR peut être associé à certains médicaments anti-VIH mais n'est pas recommandé avec d'autres.

APO-DARUNAVIR peut interagir avec de nombreux autres médicaments. Des effets secondaires graves se manifesteront parfois si vous prenez APO-DARUNAVIR avec certains autres médicaments (voir « [N'utilisez pas APO-DARUNAVIR dans les cas suivants](#) : »).

Vous ne devez pas prendre APO-DARUNAVIR en même temps que le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine ou le millepertuis, étant donné que ces agents pourraient diminuer l'efficacité d'APO-DARUNAVIR.

Vous ne devez pas prendre APO-DARUNAVIR 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 professionnel de la santé si vous prenez des contraceptifs à base d'œstrogène. APO-DARUNAVIR peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogène. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception (non hormonales) additionnelles ou de remplacement, tel le condom.

Consultations et examens : Des troubles du foie pouvant parfois être sévères ont été

signalés. Votre professionnel de la santé vous demandera de faire des analyses de sang avant le début du traitement par APO-DARUNAVIR et pendant ce traitement. Si vous êtes atteint d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C, votre professionnel de la santé devra surveiller vos analyses de sang plus souvent car vous avez un risque plus important de présenter des troubles du foie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec APO-DARUNAVIR. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de faire des analyses de sang supplémentaires.

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>	<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Antiarythmiques/ antiangineux (pour le cœur)	digoxine disopyramide propafénone	Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	bosentan (TRACLEER®)
Agents anticancéreux	dasatinib (SPRYCEL) nilotinib (TASIGNA) évérolimus (AFINITOR) irinotécan	Agents anti-VIH - antagoniste du CCR5 (pour traiter l'infection par le VIH)	maraviroc (CELENTRI)
Anticoagulants (pour prévenir la coagulation des globules rouges)	apixaban (ELIQUIS) dabigatran (PRADAXA) rivaroxaban (XARELTO) warfarine (COUMADIN) édoxaban (LIXIANA)	Agents anti-VIH - inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase (pour traiter l'infection par le VIH)	dolutégravir (TIVICAY) elvitégravir (STRIBILD)
Anticonvulsivants (pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions)	carbamazépine (TEGRETOL) clonazépam phénobarbital phénytoïne (DILANTIN)	Agents anti-VIH - inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (pour traiter l'infection par le VIH)	delavirdine (RESCRIPTOR)

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>	<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)	colchicine	Inhibiteurs de la protéase du VIH (pour traiter l'infection par le VIH)	lopinavir/ritonavir (KALETRA) saquinavir (INVIRASE) indinavir (CRIXIVAN)
Antibactériens (pour traiter les infections bactériennes)	clarithromycine (BIAXIN)	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pour diminuer le taux de cholestérol)	atorvastatine (LIPITOR) pravastatine (PRAVACHOL) rosuvastatine (CRESTOR)
Antidépresseurs (pour traiter la dépression, l'anxiété ou le trouble panique)	amitriptyline désipramine imipramine nortriptyline paroxétine (PAXIL) sertraline (ZOLOFT) trazodone (OLEPTRO)	Immunosuppresseurs (pour prévenir les rejets d'organes)	cyclosporine (SANDIMMUNE, NEORAL) tacrolimus (PROGRAF) sirolimus (RAPAMUNE) évérolimus (AFINITOR)
Antifongiques (pour traiter les infections fongiques)	kétocanazole (NIZORAL®) kétocanazole (NIZORAL®) itraconazole (SPORANOX®) itraconazole (SPORANOX®) isavuconazole voriconazole (VFEND) posaconazole (POSANOL) clotrimazole fluconazole	Bêta agonistes en inhalation (pour traiter l'asthme)	salmétérol (ADVAIR)
		Analgésiques narcotiques (pour traiter la dépendance aux opioïdes)	méthadone mépéridine buprénorphine/naloxone (SUBOXONE) fentanyl oxycodone (OXYCONTIN) tramadol
Contraceptifs (pour prévenir la grossesse)	contraceptifs à base d'œstrogène contenant de la noréthindrone ou de la drospirénone		
Antimycobactériens (pour traiter les infections bactériennes)	rifabutine (MYCOBUTIN) rifampicine (RIFADIN, RIFATER)	Neuroleptiques (pour traiter les troubles psychotiques)	rispéridone (RISPERDAL®, RISPERDAL CONSTA®) quétiapine

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>	<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Antiplaquettaires (pour prévenir la coagulation des globules rouges)	clopidogrel (PLAVIX)		(SEROQUEL) perphénazine
Antiviraux (pour traiter l'hépatite C)	glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET)	Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter la dysfonction érectile)	sildénafil (VIAGRA) vardénafil (LEVITRA) tadalafil (CIALIS)
Bêta-bloquants (pour traiter les maladies du cœur)	carvédilol métoprolol (BETALOC, LOPRESOR) timolol	Sédatifs/hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)	bupirone (BUSTAB) clorazépate diazépam (DIAZEMULS, VALIUM) flurazépam (DALMANE, SOM-PAM) zolpidem midazolam (pris par injection)
Inhibiteurs calciques (pour traiter les maladies du cœur)	amlodipine (CADUET, TWYNSTA) diltiazem (CARDIZEM, TIAZAC) félodipine nifédipine (ADALAT) vérapamil (ISOPTIN, VERELAN)	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (pour prévenir la coagulation des plaquettes)	ticagrélor (BRILINTA)
Corticostéroïdes (pour traiter l'inflammation ou l'asthme)	bétaméthasone budésonide (PULMICORT, RHINOCORT, SYMBICORT) dexaméthasone fluticasone (ADVAIR DISKUS, CUTIVATE, FLONASE, FLOVENT DISKUS) mométasone prednisone (WINPRED) triamcinolone	Antiémétiques (pour contrôler les troubles de la motilité gastro- intestinale supérieure)	dompéridone
Antispasmodiques urinaires (pour traiter une vessie hyperactive)	fésotérodine solifénacine		

Si on vous a prescrit de la didanosine entérosoluble avec APO-DARUNAVIR et du ritonavir, vous devez prendre la didanosine deux heures avant ou deux heures après l'association APO-DARUNAVIR/ritonavir.

Cette liste **n'est pas** une énumération complète des médicaments que vous devriez signaler à votre professionnel de la santé. Assurez-vous de connaître tous les médicaments que vous prenez, de les prendre en note et d'en garder une liste sur vous. Montrez cette liste à tous vos professionnels de la santé chaque fois que vous obtenez un nouveau médicament. Ne commencez pas à prendre de nouveaux médicaments pendant votre traitement par APO-DARUNAVIR sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé.

Comment utiliser APO-DARUNAVIR?

- Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de APO-DARUNAVIR que vous devez prendre et quand vous devez la prendre.
- Prenez toujours APO-DARUNAVIR en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé afin d'assurer le plein effet du médicament.
- Ne cessez pas de prendre APO-DARUNAVIR, ne sautez pas de dose et n'interrompez pas votre traitement, sauf sur indication de votre professionnel de la santé.
- En cas de doute concernant la façon de prendre APO-DARUNAVIR, il faut vérifier auprès de votre professionnel de la santé.
- Vous devez prendre le ritonavir (NORVIR) en même temps que APO-DARUNAVIR.
- Prenez toujours APO-DARUNAVIR avec des aliments.
- Avalez les comprimés APO-DARUNAVIR entiers avec de l'eau.
- Les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés d'APO-DARUNAVIR doivent consulter leur médecin dès que possible pour connaître les autres alternatives thérapeutiques, telles que la suspension orale.

Dose habituelle :

Adultes :

Chez les adultes n'ayant jamais pris de médicaments anti-VIH, la dose habituelle est de 800 mg d'APO-DARUNAVIR, avec 100 mg de ritonavir (NORVIR), une fois par jour.

Chez les adultes ayant déjà pris des médicaments anti-VIH, la dose habituelle est de 800 mg d'APO-DARUNAVIR, avec 100 mg de ritonavir (NORVIR), une fois par jour **OU** 600 mg d'APO-DARUNAVIR, avec 100 mg de ritonavir (NORVIR), deux fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Enfants :

- Le professionnel de la santé de votre enfant vous indiquera la dose d'APO-DARUNAVIR à administrer à votre enfant.
- Il choisira la posologie appropriée en fonction de son poids.

- APO-DARUNAVIR est utilisé chez les enfants pesant au moins 40 kg.
- Il est utilisé chez les enfants ayant déjà pris des médicaments anti-VIH.
- Le professionnel de la santé de votre enfant vous indiquera également la quantité de ritonavir (NORVIR) que votre enfant doit prendre avec APO-DARUNAVIR.
- Si votre enfant ne tolère pas le ritonavir (NORVIR), demandez conseil à son médecin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-DARUNAVIR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Patients prenant 800 mg d'APO-DARUNAVIR une fois par jour :

Si vous oubliez de prendre une dose **et que moins de 12 heures se sont écoulées** depuis l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement la dose oubliée. Puis prenez la dose suivante d'APO-DARUNAVIR et de ritonavir (NORVIR) à l'heure habituelle.

Si vous oubliez de prendre une dose **et que plus de 12 heures se sont écoulées** depuis l'heure habituelle de la prise, attendez et prenez la dose suivante d'APO-DARUNAVIR et de ritonavir (NORVIR) à l'heure habituelle.

Ne prenez jamais une double dose pour compenser une dose oubliée.

Patients prenant 600 mg d'APO-DARUNAVIR deux fois par jour :

Si vous oubliez de prendre une dose **et que moins de 6 heures se sont écoulées** depuis l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement la dose oubliée. Puis prenez la dose suivante d'APO-DARUNAVIR et de ritonavir (NORVIR) à l'heure habituelle.

Si vous oubliez de prendre une dose **et que plus de 6 heures se sont écoulées** depuis l'heure habituelle de la prise attendez et prenez la dose suivante d'APO-DARUNAVIR et de ritonavir (NORVIR) à l'heure habituelle.

Ne prenez jamais une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-DARUNAVIR?

Lorsque vous prenez APO-DARUNAVIR, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés chez 10,3 % des patients recevant APO-DARUNAVIR. À l'occasion, une éruption cutanée peut être grave ou mettre la vie en danger.

Des éruptions cutanées (de sévérité généralement légère à modérée) peuvent survenir plus fréquemment chez les patients prenant APO-DARUNAVIR en même temps que du raltégravir que chez les patients prenant soit l'un, soit l'autre de ces médicaments séparément. **Si vous présentez une éruption cutanée grave (p. ex. ampoules, peau qui pèle, etc.) pouvant être accompagnée de symptômes tels que fièvre, fatigue, courbatures, douleurs musculaires et troubles du foie, cessez de prendre APO-DARUNAVIR et contactez votre professionnel de la santé sans tarder.**

Les effets secondaires fréquents peuvent inclure :

- diarrhée
- nausées et vomissements
- maux de tête
- douleur abdominale
- des cristaux de darunavir pouvant se former dans le rein et entraîner une maladie rénale.

Certains effets secondaires sont typiques des médicaments anti-VIH de la même famille qu'APO-DARUNAVIR. Ce sont :

- un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) et le diabète ou l'aggravation du diabète. Vous pourriez avoir à modifier votre traitement contre le diabète ou avoir besoin de commencer un traitement contre le diabète.
- une augmentation des saignements chez les patients atteints d'hémophilie.
- des changements dans la répartition des graisses dans le corps qui peuvent inclure une augmentation des graisses dans le haut du dos, au niveau 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 professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang.
- l'apparition d'une pancréatite (inflammation du pancréas) accompagnée de symptômes tels que douleur abdominale, nausées et vomissements.
- des modifications de votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire). Votre système immunitaire peut se renforcer et se mettre à combattre des infections qui étaient dissimulées dans votre corps depuis longtemps ou vous pourriez développer une maladie auto-immune dans laquelle votre système immunitaire réagirait contre votre propre corps (p. ex. la maladie de Graves [qui touche la glande thyroïde]; l'hépatite auto-immune, le syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux] ou une polymyosite [qui touche les muscles]). Ces maladies auto-immunes peuvent survenir à n'importe quel moment, parfois des mois après le début du traitement contre le VIH. Les symptômes peuvent parfois être graves. Par conséquent, contactez votre professionnel de la santé immédiatement en cas de température élevée (fièvre), de douleur articulaire ou musculaire, de rougeur, d'éruption cutanée, d'enflure, de douleur abdominale, de jaunissement de la peau et des yeux, de fatigue ou de la survenue de tout nouveau symptôme.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave'	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
<u>Éruption cutanée grave</u> pouvant mettre la vie en danger (ampoules, peau qui pèle) et pouvant être accompagnée de symptômes tels que fièvre, fatigue, gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, courbatures, douleurs musculaires et troubles du foie.			√
<u>Troubles du foie</u> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée (couleur du thé), selles pâles, nausées, vomissements, perte d'appétit, ou douleur ou sensibilité du côté droit du corps sous les côtes.		√	
<u>Diabète</u> ou aggravation du diabète ou taux élevé de sucre dans le sang : soif intense, mictions fréquentes, suralimentation, perte de poids inexplicable, mauvaise cicatrisation des plaies, infections.		√	
<u>Inflammation du pancréas</u> : douleurs abdominales, nausées et vomissements.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

[sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](https://www.canada.ca/fr/sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez le produit à température ambiante entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur APO-DARUNAVIR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada :
«(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent feuillet a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 15 juin 2023

Toutes les marques de commerce mentionnées ici sont détenues par leurs propriétaires respectifs.