

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 400 mg comprimés pelliculés

Darunavir Krka 800 mg comprimés pelliculés

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

Darunavir Krka 400 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de darunavir.

Darunavir Krka 800 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

Darunavir Krka 400 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés brun jaunâtre, ovales, biconvexes, gravés avec la marque S1 sur une face.

Dimension de comprimé : 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rouges bruns, ovales, biconvexes, gravés avec la marque S3 sur une face.

Dimension de comprimé : 20 x 10 mm.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

Darunavir Krka 400 mg et 800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 40 kg :

- naïfs de traitement antirétroviral (ARV) (voir rubrique 4.2).
- pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/l. Lors de l'instauration d'un traitement par du darunavir chez des patients pré-traités par des ARV, l'utilisation du darunavir doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients doivent être informés qu'après initiation du traitement par du darunavir, ils ne doivent pas modifier la posologie, la forme pharmaceutique ou interrompre le traitement sans l'avis de leur médecin.

Le profil d'interaction du darunavir varie selon l'utilisation du ritonavir en tant que le potentialisateur (booster) pharmacocinétique, avec lequel il est utilisé. Ainsi, les contre-indications et les recommandations concernant l'administration concomitante de médicaments avec le darunavir peuvent être différentes selon le booster pharmacocinétique associé (ritonavir) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

#### Posologie

Le darunavir doit toujours être administré par voie orale avec une faible dose de ritonavir utilisé en tant que booster pharmacocinétique et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir, le cas échéant, doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par du darunavir.

Ce médicament n'est disponible qu'en comprimés pelliculés et ne convient donc pas aux patients qui ne peuvent pas avaler des comprimés intacts, comme les jeunes enfants. Pour une utilisation chez ces patients, des formulations plus appropriées contenant du darunavir peuvent être disponibles.

#### *Patients adultes naïfs d'ARV*

La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour, administrée avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas. Darunavir Krka 400 mg et 800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir la posologie de 800 mg une fois par jour.

#### *Patients adultes pré-traités par des ARV*

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- Chez les patients pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAMs) \* et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/L (voir rubrique 4.1), la posologie de 800 mg une fois par jour, administrée avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas. Darunavir Krka 400 mg et 800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir la posologie de 800 mg une fois par jour.
- Chez tous les autres patients pré-traités par des ARV ou lorsque le test de résistance génotypique VIH-1 n'est pas disponible, la posologie recommandée est de 600 mg deux fois par jour associée à 100 mg de ritonavir deux fois par jour, à prendre au cours d'un repas. Voir les Résumés des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 600 mg comprimés.

\* (DRV-RAMs): (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V)

#### *Population pédiatrique naïve d'ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 40 kg)*

La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas.

#### *Population pédiatrique pré-traitée par des ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 40 kg)*

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- Chez les patients pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAMs) \* et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/L (voir rubrique 4.1), une posologie de 800 mg une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour à prendre au cours d'un repas, peut être utilisée. Darunavir Krka 400 mg et 800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir une posologie de 800 mg une fois par jour. La posologie d'autres boosters pharmacocinétiques à utiliser avec le darunavir chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie.
- Chez tous les autres patients pré-traités par des ARV, ou si le test de résistance génotypique du VIH-1 n'est pas disponible, la posologie recommandée est décrite dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 600 mg comprimés.

\* (DRV-RAMs): (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V)

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

Si une dose de darunavir et/ou de ritonavir une fois par jour est oubliée dans les 12 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de darunavir et de ritonavir avec de la nourriture. Si l'oubli a été noté plus de

12 heures après l'horaire habituel de la prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

Cette recommandation est basée sur la demi-vie du darunavir en présence de ritonavir et de l'intervalle de dose recommandé d'environ 24 heures.

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

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent le darunavir doit être utilisé avec précaution dans cette tranche d'âge (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Le darunavir est métabolisé par voie hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), cependant le darunavir doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi le darunavir ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire avec du darunavir/ritonavir chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Darunavir Krka ne doit pas être utilisé chez les enfants

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

Pour les recommandations sur la posologie chez la population pédiatrique voir les Résumés des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 600 mg comprimés.

#### *Grossesse et période post-partum*

Aucune adaptation posologique de darunavir/ritonavir n'est nécessaire pendant la grossesse et la période post-partum. Le darunavir/ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.2).

Le traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubriques 4.4 et 5.2). Par conséquent, le traitement par darunavir/cobicistat ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par darunavir/cobicistat doivent changer de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.6). Darunavir/ritonavir peut être envisagé comme alternative.

### Mode d'administration

Il est nécessaire d'informer les patients qu'ils doivent prendre du darunavir avec une faible dose de ritonavir dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas. Le type d'aliment n'a pas d'influence sur l'exposition au darunavir (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

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

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C).

La co-administration avec l'un des médicaments suivants, en raison de la diminution attendue des concentrations plasmatiques du darunavir, du ritonavir et du cobicistat et du risque de perte de l'effet thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Ceci s'applique au darunavir boosté par le ritonavir ou par le cobicistat :

- L'association lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).
- Les inducteurs puissants du CYP3A : la rifampicine et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). La co-administration est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques du darunavir, du ritonavir et du cobicistat, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et un développement de résistance (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Ceci s'applique au darunavir boosté par le cobicistat et non par le ritonavir :

- Le darunavir boosté par le cobicistat est plus sensible à l'induction du CYP3A que le darunavir boosté par le ritonavir. L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée car ils peuvent diminuer l'exposition au cobicistat et au darunavir et entraîner une perte de l'effet thérapeutique. Les inducteurs puissants du CYP3A incluent par exemple, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

- alfuzosine
- amiodarone, bépridil, dronédarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- astémizole, terfénadine
- colchicine lorsqu'elle est utilisée chez des patients atteints d'insuffisances rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.5)
- les dérivés de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergonovine)
- elbasvir / grazoprevir
- cisapride
- dapoxétine
- dompéridone
- naloxegol
- lurasidone, pimozone, quétiapine, sertindole (voir rubrique 4.5)
- triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5)
- sildénafil - lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, avanafil
- simvastatine, lovastatine et lométapide (voir rubrique 4.5)
- ticagrelor (voir rubrique 4.5).

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

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

Le darunavir doit toujours être pris par voie orale avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir utilisé en tant que booster pharmacocinétique et en association avec d'autres médicaments

antirétroviraux (voir rubrique 5.2). Le Résumé des Caractéristiques du Produit du cobicistat ou du ritonavir, le cas échéant, doit par conséquent être consulté avant de débiter un traitement avec du darunavir.

L'augmentation de la dose de ritonavir par rapport à celle recommandée à la rubrique 4.2 n'a pas modifié de façon significative les concentrations de darunavir. Il n'est pas recommandé de changer la posologie du cobicistat ou du ritonavir.

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

#### Patients pré-traités par des ARV – posologie en une fois par jour

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

#### Population pédiatrique

L'utilisation de darunavir n'est pas recommandée chez la population pédiatrique d'âge inférieur à 3 ans ou de poids inférieur à 15 kg (voir rubriques 4.2 et 5.3).

#### Grossesse

Le darunavir/ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel. Des précautions doivent être prises chez les femmes enceintes qui prennent des traitements concomitants pouvant diminuer davantage l'exposition au darunavir (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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

#### Personnes âgées

L'information disponible sur l'utilisation du darunavir chez les patients âgés de 65 ans ou plus étant limitée, le darunavir doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés chez lesquels la diminution de la fonction hépatique, les maladies concomitantes ou les traitements associés sont plus fréquents (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Réactions cutanées sévères

Au cours du programme de développement clinique de darunavir/ritonavir (N=3 063), des réactions cutanées sévères, qui peuvent être accompagnées de fièvre et/ou d'élévations des transaminases, ont été rapportées chez 0,4% des patients. La survenue d'un DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms) et d'un syndrome de Stevens–Johnson a été rarement ( $< 0,1\%$ ) rapportée et

depuis la mise sur le marché, la survenue de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée a été rapportée. Le traitement par du darunavir doit être immédiatement arrêté si des signes ou symptômes de réactions cutanées sévères apparaissent. Ceux-ci peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, une éruption cutanée sévère, ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, bulles, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie.

Chez les patients prétraités recevant une association comportant darunavir/ritonavir + raltégravir, des éruptions cutanées ont été plus fréquemment rapportées que chez les patients recevant du darunavir/ritonavir sans le raltégravir ou le raltégravir sans darunavir (voir rubrique 4.8).

Le darunavir possède un radical sulfonamide. Le darunavir doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie connue à la classe des sulfamides.

### Hépatotoxicité

La survenue d'une hépatite médicamenteuse (de type hépatite aiguë, hépatite cytolytique) a été rapportée avec du darunavir. Au cours du programme de développement clinique de darunavir/ritonavir (N=3 063), une hépatite a été rapportée chez 0,5% des patients recevant un traitement par une association d'antirétroviraux incluant du darunavir/ritonavir. Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique B ou C active présentent un risque plus élevé d'anomalies de la fonction hépatique incluant des effets indésirables hépatiques sévères et pouvant être fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Des examens de laboratoire appropriés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par du darunavir utilisé en association avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir et les patients doivent être surveillés pendant le traitement. Une surveillance accrue des taux sériques d'aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase (ASAT/ALAT) doit être prévue, particulièrement au cours des premiers mois de traitement par du darunavir utilisé en association avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir, chez les patients présentant une hépatite chronique sous-jacente, une cirrhose, ou chez les patients ayant une élévation des transaminases pré-existante avant le traitement.

En cas d'apparition ou d'aggravation des troubles de la fonction hépatique (incluant une élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, sensibilité hépatique, hépatomégalie) chez les patients recevant du darunavir utilisé en association avec du cobicistat ou une faible dose de ritonavir, l'interruption ou l'arrêt du traitement devront être rapidement envisagés.

### Patients présentant des pathologies associées

#### *Insuffisance hépatique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité du darunavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents sévères. Le darunavir est par conséquent contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. En raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de darunavir libre, le darunavir doit être utilisé avec prudence chez ces patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune précaution particulière ni aucune adaptation posologique de darunavir/ritonavir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le darunavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés de façon significative lors d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune précaution particulière ni aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Le cobicistat n'a pas été étudié chez les patients dialysés, par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite pour l'utilisation de darunavir/cobicistat chez ces patients (voir

rubrique 4.2).

Le cobicistat diminue la clairance estimée de la créatinine du fait de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Ceci devra être pris en compte si le darunavir est administré avec du cobicistat chez les patients dont la clairance estimée de la créatinine est utilisée afin d'adapter la posologie des médicaments co-administrés (voir rubrique 4.2 et le RCP du cobicistat).

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si la co-administration de ténofovir disoproxil et du cobicistat est associée à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux par rapport aux traitements incluant le ténofovir disoproxil sans le cobicistat.

#### *Patients hémophiles*

Des cas d'augmentation des saignements, comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, une administration supplémentaire de facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

#### *Poids corporel et paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

#### Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH et/ou après un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de demander un avis médical en cas de gênes ou de douleurs au niveau des articulations, de raideurs articulaires ou de difficultés à se mouvoir.

#### Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

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

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



### Interactions avec d'autres médicaments

Parmi les études d'interactions, plusieurs ont été menées avec des doses de darunavir plus faibles que celles recommandées. Les effets sur les médicaments co-administrés peuvent donc être sous-estimés et une surveillance clinique de la tolérance peut être indiquée. Pour une information complète sur les interactions avec les autres médicaments, voir rubrique 4.5.

#### *Booster pharmacocinétique et médicaments concomitants*

Le darunavir présente des profils d'interactions différents selon le booster pharmacocinétique associé (ritonavir ou cobicistat) :

- Le darunavir boosté par le cobicistat est plus sensible à l'induction du CYP3A : l'utilisation concomitante de darunavir/ cobicistat avec des inducteurs puissants du CYP3A est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et l'utilisation concomitante avec des inducteurs faibles à modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de darunavir/ritonavir et de darunavir/cobicistat avec le lopinavir/ritonavir, la rifampicine et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis, *Hypericum perforatum* est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
- Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes ou les protéines de transport (voir rubrique 4.5). En cas de passage du ritonavir au cobicistat pour la potentialisation pharmacocinétique, la prudence est nécessaire pendant les deux premières semaines de traitement par darunavir/cobicistat, en particulier si les posologies d'un des médicaments co-administrés ont fait l'objet d'un dosage ou d'une adaptation lors de son utilisation avec le ritonavir comme booster pharmacocinétique. Dans ces cas, une diminution de la posologie du médicament co-administré peut être nécessaire.

L'association d'éfavirenz avec du darunavir boosté peut entraîner une  $C_{min}$  sub-optimale de darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en association avec du darunavir, la posologie de 600/100 mg deux fois par jour de darunavir/ritonavir doit être utilisée. Voir les Résumés des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 600 mg comprimés (voir rubrique 4.5).

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

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

Le profil d'interaction du darunavir peut varier selon le booster pharmacocinétique associé (ritonavir ou cobicistat). Les recommandations concernant l'utilisation concomitante du darunavir et d'autres médicaments peuvent alors être différentes selon que le darunavir est boosté par le ritonavir ou le cobicistat (voir rubriques 4.3 et 4.4). La prudence est également nécessaire en début de traitement en cas de changement de booster pharmacocinétique du ritonavir au cobicistat (voir rubrique 4.4).

#### Médicaments qui modifient l'exposition du darunavir (ritonavir en tant que booster pharmacocinétique)

Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments inducteurs de l'activité du CYP3A sont susceptibles d'augmenter la clairance du darunavir et du ritonavir, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et du ritonavir et conduisant, pour le darunavir, à une perte d'effet thérapeutique et à un risque de développement de résistance (voir rubriques 4.3 et 4.4). Les inducteurs du CYP3A contre-indiqués sont la rifampicine, le millepertuis et le lopinavir.

La co-administration du darunavir et du ritonavir avec d'autres médicaments inhibiteurs du CYP3A peut diminuer la clairance du darunavir et du ritonavir et par conséquent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et du ritonavir. La co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, l'indinavir, les antifongiques azolés tels que le clotrimazole) n'est pas recommandée et la prudence est nécessaire. Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-après.

### Médicaments qui modifient l'exposition du darunavir (cobicistat en tant que booster pharmacocinétique)

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le CYP3A, et leur co-administration avec des inducteurs du CYP3A peut, par conséquent, entraîner une exposition plasmatique suboptimale au darunavir. Le darunavir boosté par le cobicistat est plus sensible à l'induction du CYP3A par rapport au darunavir boosté par le ritonavir : la co-administration de darunavir/cobicistat avec des médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, le millepertuis, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration de darunavir/cobicistat avec des inducteurs faibles à modérés du CYP3A (par exemple, l'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine, la fluticasone et le bosentan) n'est pas recommandée (voir le tableau des interactions ci-après).

Pour la co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, les mêmes recommandations s'appliquent indépendamment du fait que darunavir soit boosté par le ritonavir ou le cobicistat (voir rubrique ci-dessus).

### Médicaments qui peuvent être affectés par le darunavir boosté par le ritonavir

Le darunavir et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A, du CYP2D6 et de la P-gp. La co-administration de darunavir/ritonavir avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A et/ou le CYP2D6 ou transportés par la P-gp peut provoquer une augmentation de l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables.

Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit pas être associé avec des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels une augmentation de l'exposition systémique peut entraîner des événements indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital (faible marge thérapeutique) (voir rubrique 4.3).

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

L'effet booster pharmacocinétique global du ritonavir se traduit par une augmentation de l'exposition systémique du darunavir d'environ 14 fois lorsqu'une dose unique de 600 mg de darunavir a été administrée par voie orale en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour. En conséquence, le darunavir ne doit être administré qu'en association avec un booster pharmacocinétique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une étude clinique réalisée avec un mélange de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 a démontré une augmentation de l'activité du CYP2C9 et du CYP2C19 et une inhibition de l'activité du CYP2D6 en présence de darunavir/ritonavir, qui peuvent être dues à la présence de ritonavir à faible dose. La co-administration de darunavir et ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (tels que flécaïnide, propafénone, métoprolol) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. La co-administration de darunavir et ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 (tels que warfarine) et le CYP2C19 (tels que méthadone) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui pourrait diminuer ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Bien que l'effet sur le CYP2C8 n'ait été étudié qu'*in vitro*, la co-administration de darunavir et ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8 (tels que paclitaxel, rosiglitazone, répaglinide) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique de ces

médicaments, ce qui pourrait diminuer ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Le ritonavir inhibe les transporteurs glycoprotéine P, OATP1B1 et OATP1B3. La co-administration avec les substrats de ces transporteurs peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces composés (par exemple, le dabigatran éxilate, la digoxine, les statines et le bosentan ; voir le tableau d'interactions ci-après).

#### Médicaments qui peuvent être affectés par le darunavir boosté par le cobicistat

Les recommandations concernant le darunavir boosté par le ritonavir sont similaires aux recommandations pour le darunavir boosté par le cobicistat en ce qui concerne les substrats du CYP3A4, du CYP2D6, de la glycoprotéine P, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (voir les contre-indications et les recommandations présentées dans la rubrique ci-dessus). Le cobicistat à la dose de 150 mg administré avec le darunavir 800 mg une fois par jour potentialise les paramètres pharmacocinétiques du darunavir de manière comparable au ritonavir (voir rubrique 5.2).

Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'est pas un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1. Pour plus d'informations sur le cobicistat, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du cobicistat.

#### Tableau d'interactions

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

Plusieurs études d'interactions (indiquées par # dans le tableau ci-après) ont été réalisées avec des doses de darunavir inférieures à celles recommandées ou avec un schéma posologique différent (voir rubrique 4.2 Posologie). Les effets sur les médicaments co-administrés peuvent par conséquent être sous-estimés et une surveillance clinique de la tolérance peut être indiquée.

Le profil d'interaction du darunavir peut varier selon le booster pharmacocinétique associé (ritonavir ou cobicistat). Les recommandations concernant l'utilisation concomitante du darunavir et d'autres médicaments peuvent être différentes selon qu'il est boosté par le ritonavir ou par le cobicistat. Aucune étude d'interactions présentée dans le tableau n'a été réalisée avec le darunavir boosté par cobicistat. Les mêmes recommandations s'appliquent, sauf indication contraire. Pour plus d'informations sur le cobicistat, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du cobicistat.

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

Dans le tableau ci-dessous, le booster pharmacocinétique est spécifié lorsque les recommandations diffèrent. Lorsque la recommandation est la même pour du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ou avec du cobicistat, le terme « Darunavir boosté » est utilisé.

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

**Tableau 1. Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments**

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIRÉTROVIRAUX du VIH</b>		

<b><i>Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteur de transfert de brins)</i></b>		
Dolutégravir	dolutégravir ASC ↓ 22% dolutégravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutégravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * utilisant une comparaison entre les données de l'étude et des données pharmacocinétiques historiques	Le darunavir boosté et le dolutégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Raltégravir	Certaines études cliniques suggèrent que le raltégravir peut entraîner une faible diminution des concentrations plasmatiques du darunavir.	A ce jour, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne paraît pas être cliniquement significatif. Le darunavir boosté et le raltégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
<b><i>Inhibiteurs nucléo(s)tidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i></b>		
Didanosine 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ↓ 9% didanosine C <sub>min</sub> ND didanosine C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir boosté et la didanosine peuvent être utilisés sans adaptation posologique. La didanosine doit être administrée à jeun, soit 1 heure avant ou 2 heures après la prise de darunavir boosté avec de la nourriture.
Ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour	ténofovir ASC ↑ 22% ténofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% ténofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunavir ASC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ ténofovir par effet sur les transporteurs MDR-1 tubulaires rénaux)	La surveillance de la fonction rénale peut être indiquée lorsque du darunavir boosté est associé au ténofovir disoproxil, en particulier chez les patients présentant une maladie systémique ou rénale sous-jacente ou chez les patients prenant des agents néphrotoxiques. Le darunavir co-administré avec le cobicistat diminue la clairance de la créatinine. Se reporter à la rubrique 4.4 si la clairance de la créatinine est utilisée pour l'adaptation posologique du ténofovir disoproxil.
Emtricitabine/ténofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide ↔ Ténofovir ↑	La dose recommandée d'emtricitabine/ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour en cas de co-administration avec du darunavir boosté.

Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Non étudié. Sur la base des différentes voies d'élimination des autres INTI zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, qui sont principalement excrétés par le rein et l'abacavir pour lesquels le métabolisme n'est pas dépendant du CYP450, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et du darunavir boosté.	Le darunavir boosté peut être utilisé avec ces INTI sans adaptation posologique.  Le darunavir co-administré avec le cobicistat diminue la clairance de la créatinine. Se reporter à la rubrique 4.4 si la clairance de la créatinine est utilisée pour l'adaptation posologique de l'emtricitabine ou de la lamivudine.
<b><i>Inhibiteurs non nucléo(s)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	éfavirenz ASC ↑ 21% éfavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% éfavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir ASC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ éfavirenz par inhibition du CYP3A) (↓ darunavir par induction du CYP3A)	Une surveillance clinique de la toxicité sur le système nerveux central associée à une augmentation de l'exposition à l'éfavirenz peut être recommandée lorsque Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est associé à l'éfavirenz.  L'association d'éfavirenz avec de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour peut entraîner une C <sub>min</sub> sub-optimale de darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en association avec du darunavir/ritonavir, la posologie de 600/100 mg deux fois par jour de darunavir/ritonavir doit être utilisée (voir rubrique 4.4). La co-administration avec du darunavir associé au cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Etravirine 100 mg deux fois par jour	étravirine ASC ↓ 37% étravirine C <sub>min</sub> ↓ 49% étravirine C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir ASC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et avec l'étravirine à la dose de 200 mg deux fois par jour peut être utilisé sans adaptation posologique.  La co-administration avec du darunavir associé au cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Névirapine 200 mg deux fois par jour	névirapine ASC ↑ 27% névirapine C <sub>min</sub> ↑ 47% névirapine C <sub>max</sub> ↑ 18% # les concentrations de darunavir étaient conformes aux données historiques. (↑ névirapine par inhibition du CYP3A)	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et de la névirapine peut être utilisé sans adaptation posologique.  La co-administration avec du darunavir associé au cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine 150 mg une fois par jour	rilpivirine ASC ↑ 130% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir boosté et la rilpivirine peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
<b><i>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) – sans co-administration complémentaire d'une faible dose de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
Atazanavir 300 mg une fois par jour	atazanavir ASC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% # darunavir ASC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ Atazanavir : comparaison de atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour vs. atazanavir 300 mg une fois par jour en association avec du darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour. Darunavir : comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour en association avec atazanavir 300 mg une fois par jour.	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et de l'atazanavir peut être utilisé sans adaptation posologique.  Le darunavir co-administré avec le cobicistat ne doit pas être utilisé en association avec un autre agent antirétroviral qui nécessite une potentialisation pharmacocinétique par co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).
Indinavir 800 mg deux fois par jour	indinavir ASC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ # darunavir ASC ↑ 24% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  Indinavir: comparaison de indinavir/ritonavir 800/100 mg deux fois par jour vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg deux fois par jour. Le darunavir : comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir	Lorsqu'il est associé à du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir, une adaptation de la dose d'indinavir de 800 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour peut être justifiée en cas d'intolérance.  Le darunavir co-administré avec le cobicistat ne doit pas être utilisé en association avec un autre agent antirétroviral qui nécessite une potentialisation

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

<b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS <math>\alpha</math>1-ADRENERGIQUES</b>		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que le darunavir augmente les concentrations plasmatiques d'alfuzosine (inhibition du CYP3A).	La co-administration de darunavir boosté et d'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANESTHÉSQUES</b>		
Alfentanil	Non étudié. Le métabolisme de l'alfentanil dépend du CYP3A et peut par conséquent être inhibé par darunavir boosté.	L'utilisation concomitante avec du darunavir boosté peut nécessiter de diminuer la posologie de l'alfentanil et nécessite une surveillance des risques de dépression respiratoire prolongée ou retardée.
<b>ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES</b>		
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafénone Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Non étudié. Le darunavir boosté est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces antiarythmiques (inhibition du CYP3A et/ou CYP2D6).	La prudence est justifiée et une surveillance des concentrations thérapeutiques, si disponibles, est recommandée pour ces antiarythmiques lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir boosté. La co-administration de darunavir boosté avec l'amiodarone, le bépridil, le dronédarone, l'ivabradine, la quinidine et la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine 0,4 mg en dose unique	digoxine ASC ↑ 61% digoxine C <sub>min</sub> ND digoxine C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxine probablement par inhibition de la P-gp)	Étant donné que la digoxine a une faible marge thérapeutique, il est recommandé d'initier le traitement par la dose de digoxine la plus faible possible chez les patients traités par du darunavir boosté. La dose de digoxine doit être augmentée avec précaution jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en évaluant l'état clinique général du patient.
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	clarithromycine ASC ↑ 57% clarithromycine C <sub>min</sub> ↑ 174% clarithromycine C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir ASC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1%	La prudence est nécessaire lorsque la clarithromycine est associée à darunavir boosté.  Pour la posologie recommandée chez les patients



	<p># darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>Les concentrations du 14-OH-clarithromycine n'étaient pas détectables en cas d'association avec du darunavir/ritonavir.</p> <p>(↑ clarithromycine par inhibition du CYP3A et par inhibition possible de la P-gp)</p>	atteints d'insuffisance rénale, le Résumé des Caractéristiques du Produit de la clarithromycine doit être consulté.
<b>ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Non étudié. La co-administration de darunavir boosté avec ces anticoagulants peut augmenter la concentration de l'anticoagulant (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp).	L'utilisation de darunavir boosté avec un anticoagulant oral direct (AOD) qui est métabolisé par CYP3A4 et transporté par P-gp n'est pas recommandée car elle peut entraîner une augmentation du risque de saignements.
Dabigatran étexilate Edoxaban	<p>dabigatran étexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose unique :</u> dabigatran ASC ↑ 72% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour :</u> dabigatran ASC ↑ 18% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose unique :</u> dabigatran ASC ↑ 164% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour :</u> dabigatran ASC ↑ 88% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99%</p>	<p>Darunavir/ritonavir : Une surveillance clinique et une réduction de la dose sont nécessaires lorsqu'un AOD transporté par P-gp mais non métabolisé par le CYP3A4, notamment le dabigatran étexilate et l'edoxaban, est administré conjointement avec darunavir/rtv.</p> <p>Darunavir/cobicistat : Une surveillance clinique et une réduction de la dose sont nécessaires lorsqu'un AOD transporté par P-gp mais non métabolisé par le CYP3A4, notamment le dabigatran étexilate et l'edoxaban, est administré conjointement avec darunavir/cobi.</p>
Ticagrelor	En théorie, la co-administration de darunavir boosté avec le ticagrelor peut augmenter les concentrations du ticagrelor. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P)	L'administration concomitante de darunavir boosté avec du ticagrelor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clopidogrel	Non étudié. Il est attendu que la co-administration de clopidogrel avec du darunavir boosté entraîne une diminution de la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	<p>La co-administration de clopidogrel avec du darunavir boosté n'est pas recommandée.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser d'autres antiplaquettaires qui</p>

		ne sont pas affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (par ex. prasugrel).
Warfarine	Non étudié. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées quand elle est co-administrée avec du darunavir boosté.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est associée à du darunavir boosté.
<b>ANTIÉPILEPTIQUES</b>		
Phénobarbital Phénytoïne	Non étudié. Le phénobarbital et la phénytoïne peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de darunavir et de son booster pharmacocinétique. (induction des enzymes CYP450)	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit pas être associé à ces médicaments.  L'utilisation de ces médicaments avec du darunavir/cobicistat est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine 200 mg deux fois par jour	carbamazépine ASC ↑45% carbamazépine C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazépine C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation de la dose de darunavir/ritonavir n'est recommandée. Si l'association de darunavir/ritonavir et de la carbamazépine s'avère nécessaire, la survenue possible d'effets indésirables liés à la carbamazépine doit être surveillée chez les patients. Un suivi des concentrations de carbamazépine doit être réalisé et sa dose doit être modifiée par titration jusqu'à obtention d'une réponse adéquate. Sur la base de ces résultats, une réduction de la dose de carbamazépine de 25% à 50% peut être nécessaire en cas d'association à darunavir/ritonavir.  L'utilisation de la carbamazépine avec du darunavir co-administré avec le cobicistat est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clonazépam	Non étudié. La co-administration du darunavir boosté avec le clonazépam peut augmenter les concentrations du clonazépam. (Inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque le darunavir boosté est co-administré avec du clonazépam.

ANTIDÉPRESSEURS		
<p>Paroxétine 20 mg une fois par jour</p> <p>Sertraline 50 mg une fois par jour</p> <p>Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone</p>	<p>paroxétine ASC ↓ 39% paroxétine C<sub>min</sub> ↓ 37% paroxétine C<sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir ASC ↔ # darunavir C<sub>min</sub> ↔ # darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertraline ASC ↓ 49% sertraline C<sub>min</sub> ↓ 49% sertraline C<sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir ASC ↔ # darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Contrairement à ces données obtenues avec du darunavir/ritonavir, le darunavir/cobicistat peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).</p> <p>L'utilisation concomitante du darunavir boosté et de ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).</p>	<p>Si des antidépresseurs sont co-administrés avec du darunavir boosté, il est recommandé de réaliser un dosage de l'antidépresseur reposant sur l'évaluation clinique de la réponse à l'antidépresseur. De plus, la réponse à l'antidépresseur doit être surveillée chez les patients stabilisés sous antidépresseurs qui initient un traitement par du darunavir boosté.</p> <p>Une surveillance clinique est recommandée lorsque du darunavir boosté est co-administré avec ces antidépresseurs et une adaptation posologique de l'antidépresseur peut être nécessaire.</p>
ANTI-DIABÉTIQUES		
Metformine	Non étudié. En théorie, le darunavir co-administré avec le cobicistat est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de la metformine. (inhibition de MATE1)	Une surveillance attentive des patients et une adaptation posologique de la metformine est recommandée chez les patients qui prennent darunavir co-administré avec le cobicistat. (non applicable pour du darunavir co-administré avec du ritonavir)
ANTIÉMÉTIQUES		
Dompéridone	Non étudié.	La co-administration de la dompéridone avec darunavir boosté est contre-indiquée.
ANTIFONGIQUES		
Voriconazole	<p>Non étudié. Le ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de voriconazole. (induction des enzymes CYP450)</p> <p>Les concentrations de voriconazole peuvent augmenter ou diminuer lors de la co-administration avec du darunavir associé au cobicistat.</p>	Le voriconazole ne doit pas être co-administré à du darunavir boosté sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.

	(inhibition des enzymes du CYP450)	
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole  Clotrimazole	Non étudié. Darunavir boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'antifongique . Le posaconazole, l'isavuconazole, l'itraconazole ou le fluconazole peuvent augmenter les concentrations du darunavir. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp)  Non étudié. L'utilisation concomitante de clotrimazole par voie systémique et du darunavir boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du clotrimazole. darunavir ASC <sub>24h</sub> ↑ 33% (sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population)	La prudence est justifiée et une surveillance clinique est recommandée. Lorsqu'une co-administration est nécessaire, la dose journalière d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.
<b>MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX</b>		
Colchicine	Non étudié. L'utilisation concomitante de la colchicine et de darunavir boosté peut augmenter l'exposition à la colchicine. (inhibition du CYP3A et/ou de la P gp)	Une réduction de la dose de la colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients avec une fonction rénale ou hépatique normale si un traitement par du darunavir boosté est nécessaire. L'utilisation concomitante de darunavir boosté et de colchicine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).
<b>ANTIPALUDIQUES</b>		
Artéméther/ Luméfantrine 80/480 mg, 6 doses à 0, 8, 24, 36, 48, et 60 heures	artéméther ASC ↓ 16% artéméther C <sub>min</sub> ↔ artéméther C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartémisinine ASC ↓ 18% dihydroartémisinine C <sub>min</sub> ↔ dihydroartémisinine C <sub>max</sub> ↓ 18% luméfantrine ASC ↑ 175% luméfantrine C <sub>min</sub> ↑ 126% luméfantrine C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13%	Le darunavir boosté et artéméther/luméfantrine peuvent être utilisés en association sans adaptation posologique ; cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfantrine, l'association doit être utilisée avec prudence.

	darunavir $C_{\max} \leftrightarrow$	
<b>ANTI-MYCOBACTÉRIENS</b>		
Rifampicine Rifapentine	Non étudié. La rifapentine et la rifampicine sont des puissants inducteurs du CYP3A et il a été montré que la rifapentine et la rifampicine provoquaient d'importantes diminutions des concentrations d'autres inhibiteurs de protéase, ce qui peut entraîner un échec virologique et le développement de résistances (induction de l'enzyme CYP450). Lors d'essais, avec d'autres anti-protéases associées à une faible dose de ritonavir, visant à compenser cette diminution d'exposition par une augmentation de dose, une fréquence élevée de réactions hépatiques a été observée avec la rifampicine.	L'association de la rifapentine et de darunavir boosté n'est pas recommandée.  L'association de la rifampicine et de darunavir boosté est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine 150 mg un jour sur deux	<p>rifabutine <math>ASC^{**} \uparrow 55\%</math>  rifabutine <math>C_{\min}^{**} \uparrow ND</math>  rifabutine <math>C_{\max}^{**} \leftrightarrow</math>  darunavir <math>ASC \uparrow 53\%</math>  darunavir <math>C_{\min} \uparrow 68\%</math>  darunavir <math>C_{\max} \uparrow 39\%</math>  <math>^{**}</math> somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-<i>O</i>-désacétylé)</p> <p>L'étude d'interaction a montré une exposition systémique quotidienne à la rifabutine comparable entre le traitement par la rifabutine seule à la dose de 300 mg une fois par jour et le traitement par la rifabutine à la dose de 150 mg un jour sur deux associé à du darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg deux fois par jour) avec une augmentation d'environ 10 fois de l'exposition quotidienne au métabolite actif 25-<i>O</i>-désacétylrifabutine. De plus, l'ASC de la somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-<i>O</i>-désacétylé) a été</p>	Une réduction de la dose de rifabutine de 75% par rapport à la dose habituelle de 300 mg/jour (soit rifabutine 150 mg un jour sur deux) et une surveillance accrue des effets indésirables liés à la rifabutine est justifiée chez les patients recevant l'association avec du darunavir co-administré avec le ritonavir. En cas de problèmes de tolérance, une augmentation supplémentaire de l'espacement des doses de rifabutine et/ou une surveillance des concentrations de rifabutine doivent être envisagées. Les recommandations officielles doivent être prises en compte pour le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH. Sur la base du profil de tolérance de darunavir/ritonavir, l'augmentation de l'exposition au darunavir en présence de rifabutine ne



<b>β-BLOQUANTS</b>		
Carvédilol Métoprolol Timolol	Non étudié. Le darunavir boosté est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces β- bloquants. (inhibition du CYP2D6)	Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de darunavir boosté et des β-bloquants. Une plus faible posologie du β-bloquant doit être envisagée.
<b>INHIBITEURS DE CANAUX CALCIQUES</b>		
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Non étudié. Le darunavir boosté est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de canaux calciques. (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6)	Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et secondaires est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec du darunavir boosté.
<b>CORTICOSTÉROÏDES</b>		
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (incluant la bétaméthasone, le budésonide, le fluticasone, le mométasone, la prédnisone et le triamcinolone)	<p>Fluticasone : au cours d'une étude clinique conduite chez des sujets sains, au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement, alors que les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86% (avec un intervalle de confiance à 90% : 82 à 89%). Des effets plus importants sont attendus lorsque le fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing et une inhibition des fonctions surrénaliennes ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et du fluticasone inhalé ou administré par voie nasale. Les effets d'une exposition systémique élevée du fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.</p> <p>Autres corticostéroïdes : interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir boosté , ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique</p>	<p>L'utilisation concomitante de darunavir boosté et de corticostéroïdes (toutes voies d'administration) qui sont métabolisés par le CYP3A peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes.</p> <p>D'autres corticostéroïdes, moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la béclo méthasone doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.</p>

Dexaméthasone (par voie systémique)	Non étudié. Le dexaméthasone peut diminuer l'exposition au darunavir. (induction du CYP3A)	Le dexaméthasone par voie systémique doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est associé à du darunavir boosté.
<b>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ENDOTHELINE</b>		
Bosentan	Non étudié. L'utilisation concomitante du bosentan et du darunavir boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques du bosentan. Le bosentan est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou de son booster pharmacocinétique. (induction du CYP3A).	En cas d'administration concomitante avec du darunavir et une faible dose de ritonavir, la tolérance du bosentan doit être surveillée.  La co-administration de darunavir associé au cobicistat et du bosentan n'est pas recommandée.
<b>ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE SUR LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)</b>		
<b><i>Inhibiteurs de protéase NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Le darunavir boosté peut augmenter l'exposition au grazoprevir (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)	L'utilisation concomitante de darunavir boosté et d'elbasvir/grazoprevir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, darunavir boosté peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition de la P-gp, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3).	La co-administration de darunavir boosté avec glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
<b>PRODUITS À BASE DE PLANTES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non étudié. Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques de darunavir ou de son booster pharmacocinétique. (induction du CYP450)	Le darunavir boosté ne doit pas être utilisé avec des produits contenant du millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ), (voir rubrique 4.3). Chez un patient prenant déjà du millepertuis, il convient d'arrêter le millepertuis et, si possible, de contrôler la charge virale. L'exposition au darunavir (et également l'exposition au ritonavir) peut augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis.



INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE		
Lovastatine Simvastatine	Non étudié. Il est attendu que les concentrations plasmatiques de la lovastatine et de la simvastatine soient augmentées de manière importante lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir boosté. (inhibition du CYP3A)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de la lovastatine et de la simvastatine peut provoquer des myopathies, incluant des rhabdomyolyses. L'utilisation concomitante de darunavir boosté avec la lovastatine et la simvastatine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine 10 mg une fois par jour	atorvastatine ASC ↑ 3-4 fois atorvastatine C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 fois atorvastatine C <sub>max</sub> ↑ ≈2 fois # darunavir/ritonavir  atorvastatine ASC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatine C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatine C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> avec darunavir/cobicistat 800/150 mg	Lorsque l'administration d'atorvastatine et de darunavir boosté est souhaitée, il est recommandé de débiter par une dose d'atorvastatine de 10 mg une fois par jour. Une augmentation progressive de la dose d'atorvastatine peut être envisagée en fonction de la réponse clinique.
Pravastatine 40 mg en dose unique	pravastatine ASC ↑ 81%¶ pravastatine C <sub>min</sub> ND pravastatine C <sub>max</sub> ↑ 63% ¶ une augmentation jusqu'à 5 fois a été observée chez un nombre limité de sujets	Lorsque l'association de pravastatine et de darunavir boosté est souhaitée, il est recommandé de débiter par la dose de pravastatine la plus faible possible et d'augmenter les doses jusqu'à l'effet clinique recherché tout en surveillant la tolérance.
Rosuvastatine 10 mg une fois par jour	rosuvastatine ASC ↑ 48%   rosuvastatine C <sub>max</sub> ↑ 144%      sur la base des données publiées avec darunavir/ritonavir  rosuvastatine ASC ↑ 93%§ rosuvastatine C <sub>max</sub> ↑ 277%§ rosuvastatine C <sub>min</sub> ND§ § avec darunavir/cobicistat 800/150 mg	Lorsque l'administration de la rosuvastatine et de darunavir boosté est nécessaire, il est recommandé de débiter par la dose de rosuvastatine la plus faible possible et d'augmenter la dose jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en surveillant la tolérance.
AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS		
Lomitapide	En théorie, du darunavir boosté devrait augmenter l'exposition au lomitapide en cas de co-administration. (inhibition du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H <sub>2</sub>		

Ranitidine 150 mg deux fois par jour	#darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir boosté peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> sans adaptation posologique.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus  Évérolimus	Non étudié. L'exposition à ces immunosuppresseurs sera augmentée en cas de co-administration avec du darunavir boosté. (inhibition du CYP3A)	Un suivi des concentrations de l'agent immunosuppresseur doit être réalisé en cas de co-administration. L'utilisation concomitante de l'évérolimus et de darunavir boosté n'est pas recommandée.
<b>AGONISTES BETA INHALÉS</b>		
Salmétérol	Non étudié. L'utilisation concomitante du salmétérol et du darunavir boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques du salmétérol.	L'utilisation concomitante du salmétérol et du darunavir boosté n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner une augmentation du risque d'évènement indésirable cardiovasculaire avec le salmétérol, incluant un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
<b>ANALGÉSQUES OPIOÏDES / TRAITEMENT DE SUBSTITUTION</b>		
Méthadone Dose individuelle allant de 55 mg à 150 mg une fois par jour	R(-) méthadone ASC ↓ 16% R(-) méthadone C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) méthadone C <sub>max</sub> ↓ 24%  Le darunavir/cobicistat peut, à l'inverse, augmenter les concentrations plasmatiques de la méthadone (voir le RCP du cobicistat).	Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec du darunavir boosté. Cependant, une adaptation posologique de la méthadone peut être nécessaire lors d'une co-administration au long cours. En conséquence, une surveillance clinique est recommandée, puisqu'il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien chez certains patients.
Buprénorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg une fois par jour	buprénorphine ASC ↓ 11% buprénorphine C <sub>min</sub> ↔ buprénorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprénorphine ASC ↑ 46% norbuprénorphine C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprénorphine C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone ASC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND naloxone C <sub>max</sub> ↔	La significativité clinique de l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de la norbuprénorphine n'a pas été établie. Une adaptation de la posologie de la buprénorphine lors de la co-administration avec du darunavir boosté n'apparaît pas nécessaire mais une surveillance clinique

		attentive des signes de toxicité aux opioïdes est recommandée.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, le darunavir boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration du darunavir boosté et de ces analgésiques.
<b>CONTRACEPTIFS À BASE D'OESTROGÈNES</b>		
Drospirénone Éthinylestradiol (3 mg/0,02 mg une fois par jour)	drospirénone ASC ↑ 58% <sup>ε</sup> drospirénone C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirénone C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup> éthinyloestradiol ASC ↓ 30% <sup>ε</sup> éthinyloestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> éthinyloestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> avec darunavir/cobicistat	Lorsque le darunavir est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.
Ethinylestradiol Noréthistérone 35 µg/1 mg une fois par jour	éthinyloestradiol ASC ↓ 44% <sup>β</sup> éthinyloestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> éthinyloestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noréthistérone ASC ↓ 14% <sup>β</sup> noréthistérone C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noréthistérone C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> avec darunavir/ritonavir	Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogène sont co-administrés avec du darunavir boosté. Les signes cliniques de déficit en œstrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des œstrogènes en tant que traitement hormonal substitutif.
<b>ANTAGONISTES OPIOÏDES</b>		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de darunavir boosté et du naloxegol est contre-indiquée.
<b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE, TYPE 5 (PDE-5)</b>		
Dans le traitement des troubles de l'érection Avanafil Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Au cours d'une étude d'interaction <sup>#</sup> , il a été observé une exposition systémique au sildénafil comparable après une prise unique de 100 mg de sildénafil administré seul et après une prise unique de 25 mg de sildénafil co-administré avec du darunavir et une faible dose de ritonavir.	L'association de l'avafil et de darunavir boosté est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante des autres inhibiteurs de la PDE5 pour le traitement des troubles de l'érection et de darunavir boosté doit se faire avec précaution. Si un traitement par sildénafil, vardénafil ou tadalafil est indiqué en co-administration à du darunavir boosté, les posologies

		recommandées sont les suivantes : sildénafil à dose unique ne dépassant pas 25 mg sur 48 heures, vardénafil à dose unique ne dépassant pas 2,5 mg sur 72 heures ou tadalafil à dose unique ne dépassant pas 10 mg sur 72 heures.
Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil	Non étudié. L'utilisation concomitante du sildénafil ou du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et de darunavir boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques du sildénafil ou du tadalafil. (inhibition du CYP3A)	Il n'a pas été établi de dose efficace et bien tolérée du sildénafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire co-administré avec du darunavir boosté. Le risque d'événements indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) est plus élevé. C'est pourquoi la co-administration de darunavir boosté et du sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec du darunavir boosté n'est pas recommandée.
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
Oméprazole 20 mg une fois par jour	#darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir boosté peut être co-administré avec les inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.
<b>SÉDATIFS/HYPNOTIQUES</b>		
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam (par voie parentérale) Zolpidem	Non étudié. Les sédatifs/hypnotiques sont fortement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec du darunavir boosté peut entraîner une forte augmentation des concentrations de ces médicaments.  Si le midazolam par voie parentérale est co-administré avec du darunavir boosté, ceci peut entraîner une importante augmentation de la	Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de darunavir boosté avec ces sédatifs/hypnotiques et une réduction de la posologie des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée.  Si le midazolam par voie parentérale est co-administré avec du darunavir boosté, cela

Midazolam (par voie orale) Triazolam	concentration de cette benzodiazépine. Les données sur l'utilisation concomitante du midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation, de 3 à 4 fois, des taux plasmatiques du midazolam.	doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une adaptation posologique du midazolam doit être envisagée, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.  L'association de darunavir boosté avec le triazolam ou le midazolam par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
<b>TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE</b>		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de darunavir boosté avec la dapoxétine est contre-indiquée.
<b>MÉDICAMENTS UROLOGIQUES</b>		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudié.	Utiliser avec précaution. Surveiller les effets indésirables de la fésotérodine ou de la solifénacine, une réduction de la dose de la fésotérodine ou de la solifénacine peut être nécessaire.

<sup>#</sup> Les études ont été menées avec des doses inférieures aux doses de darunavir recommandées ou avec des schémas posologiques différents (voir rubrique 4.2 Posologie).

<sup>†</sup> L'efficacité et la sécurité d'emploi du darunavir associé à 100 mg de ritonavir et à d'autres IP du VIH (par exemple, (fos)amprénavir et tipranavir) n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VIH. Conformément aux recommandations de traitement en vigueur, une bithérapie par des inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.

<sup>‡</sup> L'étude a été menée avec du fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg une fois par jour.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

En règle générale, lorsque la décision est prise d'utiliser des médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection à VIH chez les femmes enceintes et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH au nouveau-né, les données chez l'animal ainsi que l'expérience clinique chez les femmes enceintes doivent être prises en compte.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées concernant l'issue de la grossesse sous darunavir chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse

que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

Le traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubrique 5.2), ce qui peut s'accompagner d'un risque accru d'échec thérapeutique et d'un risque accru de transmission du VIH à l'enfant. Le traitement par darunavir/cobicistat ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par darunavir/cobicistat doivent changer de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Allaitement

Le passage éventuel du darunavir dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des études menées chez le rat ont montré que le darunavir était excrété dans le lait et à doses élevées (1 000 mg/kg/jour) entraînait une toxicité chez la progéniture.

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

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

#### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme sur l'effet du darunavir sur la fertilité. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité du rat n'a été observé avec le darunavir (voir rubrique 5.3).

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au cours du programme de développement clinique (N=2 613 patients pré-traités ayant débuté un traitement par du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour), 51,3% des patients ont présenté au moins un effet indésirable. La durée moyenne d'exposition au traitement des patients était de 95,3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques et par notifications spontanées sont : diarrhée, nausées, éruption cutanée, céphalées et vomissements. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont : insuffisance rénale aiguë, infarctus du myocarde, syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, thrombocytopénie, ostéonécrose, diarrhée, hépatite et fièvre.

L'analyse des données à 96 semaines a montré que la sécurité d'emploi de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour chez les patients naïfs de traitement était similaire à celle observée avec du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez les patients pré-traités à l'exception des nausées qui ont été observées plus fréquemment chez les patients naïfs de traitement. Il s'agissait de nausées d'intensité légère. Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée lors de l'analyse des données à 192 semaines chez les patients naïfs de traitement traités par du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 162,5 semaines.

Au cours de l'étude clinique de phase III GS-US-216-130 avec du darunavir/cobicistat (N= 313 patients naïfs et pré-traités), 66,5% des patients pré-traités ont eu au moins un effet indésirable. La durée de traitement moyenne était de 58,4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment reportés étaient : diarrhée (28%), nausées (23%) et éruptions cutanées (16%). Les effets indésirables graves étaient :

diabète, hypersensibilité (médicamenteuse), syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, éruptions cutanées et vomissements.

Pour plus d'informations sur le cobicistat, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du cobicistat.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

**Tableau 2. Effets indésirables rapportés avec du darunavir/ritonavir au cours des études cliniques et après la mise sur le marché.**

Classe de systèmes d'organes MedDRA Catégorie de fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	
peu fréquent	herpes simplex
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
peu fréquent	thrombocytopénie, neutropénie, anémie, leucopénie
rare	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, hypersensibilité (médicamenteuse)
<i>Affections endocriniennes</i>	
peu fréquent	hypothyroïdie, augmentation de la thyroïdostimuline sanguine
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
fréquent peu fréquent	diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie goutte, anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids, prise de poids, hyperglycémie, insulino-résistance, diminution des lipoprotéines de haute densité, augmentation de l'appétit, polydipsie, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	insomnie
peu fréquent	dépression, désorientation, anxiété, troubles du sommeil, rêves anormaux, cauchemars, diminution de la libido
rare	état confusionnel, troubles de l'humeur, agitation
<i>Affections du système nerveux</i>	
fréquent	céphalées, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses
peu fréquent	léthargie, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, somnolence
rare	syncope, convulsion, agueusie, troubles du rythme des phases du sommeil
<i>Affections oculaires</i>	
peu fréquent	hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire

rare	trouble de la vision
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
peu fréquent	Vertiges
<i>Affections cardiaques</i>	
peu fréquent	infarctus du myocarde, angine de poitrine, allongement de l'intervalle QT, tachycardie
rare	infarctus aigu du myocarde, bradycardie sinusale, palpitations
<i>Affections vasculaires</i>	
peu fréquent	hypertension, rougeurs
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
peu fréquent	dyspnée, toux, épistaxis, irritation de la gorge
rare	Rhinorrhée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	diarrhée
fréquent	vomissements, nausées, douleurs abdominales, augmentation de l'amylase sanguine, dyspepsie, distension abdominale, flatulences
peu fréquent	pancréatite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, stomatite aphteuse, haut le cœur, sécheresse buccale, gêne abdominale, constipation, augmentation de la lipase, éructation, dysesthésie orale
rare	stomatite, hématomèse, chéilite, lèvres sèches, langue chargée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase
peu fréquent	hépatite, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatomégalie, augmentation des transaminases, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la gamma-glutamyltransférase
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
fréquent	éruptions cutanées (comprenant le type maculaire, maculopapulaire, papulaire, érythémateux et prurigineux), prurit
peu fréquent	œdème de Quincke, éruption cutanée généralisée, dermatite allergique, urticaire, eczéma, érythème, hyperhydrose, sueurs nocturnes, alopecie, acné, peau sèche, pigmentation des ongles
rare	DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, dermatite, dermatite séborrhéique, lésion de la peau, xérodermie
indéterminée	syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), pustulose exanthématique aiguë généralisée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
peu fréquent	myalgies, ostéonécrose, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgie, douleurs aux extrémités, ostéoporose, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine
rare	raideur musculo-squelettique, arthrite, raideur articulaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
peu fréquent	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, néphrolithiase,



rare	augmentation de la créatininémie, protéinurie, bilirubinurie, dysurie, nycturie, pollakiurie diminution de la clairance rénale de la créatinine
rare	néphropathie cristalline <sup>§</sup>
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
peu fréquent	dysfonctionnement érectile, gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquent	asthénie, fatigue
peu fréquent	pyrexie, douleur thoracique, œdème périphérique, malaise, sensation de chaleur, irritabilité, douleur
rare	frissons, sensation d'état anormal, xérosis

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

**Tableau 3. Effets indésirables rapportés avec du darunavir/cobicistat chez les patients adultes**

Classe de systèmes d'organes MedDRA Catégorie de fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	
fréquent peu fréquent	hypersensibilité (médicamenteuse) syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
fréquent	anorexie, diabète sucré, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hyperlipidémie
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	rêves anormaux
<i>Affections du système nerveux</i>	
très fréquent	Céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	diarrhée, nausées
fréquent	vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie, flatulences, augmentation des enzymes pancréatiques
peu fréquent	pancréatite aiguë
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
fréquent peu fréquent	augmentation des enzymes hépatiques hépatite*, hépatite cytolytique*
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	

très fréquent	éruptions cutanées (comprenant le type maculaire, maculopapulaire, papulaire, érythémateux, prurigineux, l'éruption cutanée généralisée et la dermatite allergique) œdème de Quincke, prurit, urticaire
fréquent	
rare	DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) *, syndrome de Stevens-Johnson*
indéterminée	syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)*, pustulose exanthématique aiguë généralisée*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
fréquent	myalgies
peu	ostéonécrose*
fréquent	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
rare	néphropathie cristalline*§
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
peu fréquent	gynécomastie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquent	fatigue
peu	asthénie
fréquent	
<i>Investigation</i>	
fréquent	augmentation de la créatininémie

\* ces effets indésirables n'ont pas été rapportés dans les études cliniques du darunavir/cobicistat mais ont été notés au cours du traitement par darunavir/ritonavir et sont susceptibles d'apparaître également avec du darunavir/cobicistat.

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

#### Description des effets indésirables particuliers

##### *Eruptions cutanées*

Dans les études cliniques, les éruptions cutanées étaient principalement légères à modérées, survenant principalement au cours des quatre premières semaines de traitement et disparaissant avec la poursuite du traitement. En cas de réaction cutanée sévère voir la mise en garde en rubrique 4.4. Dans une étude à un seul bras évaluant darunavir 800 mg une fois par jour associé au cobicistat 150 mg une fois par jour avec d'autres antirétroviraux, 2,2% des patients ont arrêté leur traitement en raison d'éruptions cutanées.

Au cours du développement clinique du raltégravir chez les patients pré-traités, des éruptions cutanées ont été plus fréquemment observées avec les associations contenant du darunavir/ritonavir + raltégravir qu'avec les associations contenant du darunavir/ritonavir sans raltégravir ou raltégravir sans darunavir/ritonavir, quel que soit le lien de causalité établi avec le médicament. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au traitement sont survenues à des fréquences similaires. Les fréquences des éruptions cutanées ajustées à la durée d'exposition ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patient-années (PA) quel que soit le lien de causalité établi ; et respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA pour les éruptions liées au traitement. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

#### *Troubles musculo-squelettiques*

Une augmentation des taux de CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de protéase, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

#### *Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Saignement chez les patients hémophiles*

Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés chez des patients hémophiles recevant des inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

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

- 80 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu des comprimés de darunavir avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 21 enfants âgés de 3 à < 6 ans et pesant de 10 kg à < 20 kg (dont 16 pesant de 15 kg à < 20 kg), infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu la suspension buvable de darunavir avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 12 enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, infectés par le VIH-1 et naïfs d'ARV, qui ont reçu des comprimés de darunavir avec du ritonavir à faible dose une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

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

#### Autres populations particulières

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

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V\\*](#).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience de surdosage aigu chez l'homme avec du darunavir co-administré avec le cobicistat ou une faible dose de ritonavir est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de darunavir sous forme de solution buvable seul et jusqu'à 1 600 mg de darunavir en comprimé associé au ritonavir ont été administrées à des volontaires sains sans effet symptomatique délétère.

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage au darunavir. Le traitement du surdosage par du darunavir comporte des mesures générales de surveillance, telles qu'une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

Le darunavir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour une élimination significative de la substance active.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase Code ATC : J05AE10.

#### Mécanisme d'action

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

#### Activité antivirale *in vitro*

Le darunavir est actif contre les souches de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1, ainsi que des souches de laboratoire de VIH-2 dans des modèles d'infection aiguë de lignées lymphocytaires T, de cellules mononucléées sanguines périphériques humaines et de monocytes/macrophages humains, avec des concentrations efficaces à 50% ( $CE_{50}$ ) médianes comprises entre 1,2 et 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/ml). Le darunavir a démontré une activité antivirale *in vitro* sur un large éventail d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O avec des valeurs de  $CE_{50}$  comprises entre < 0,1 et 4,3 nM.

Ces valeurs de  $CE_{50}$  sont bien inférieures à la zone de concentration cellulaire toxique à 50% qui est de 87  $\mu M$  à > 100  $\mu M$ .

#### Résistance

La sélection *in vitro* de virus résistant au darunavir à partir du virus VIH-1 de type sauvage a été longue (> 3 ans). Les virus sélectionnés ne parvenaient pas à se développer en présence de concentrations en darunavir supérieures à 400 nM. Les virus sélectionnés dans ces conditions et montrant une diminution de la sensibilité au darunavir (intervalle : de 23 à 50 fois) avaient 2 à 4 substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. La diminution de la sensibilité au darunavir des virus émergents de cette sélection ne peut pas être expliquée par l'émergence de ces mutations de la protéase.

Les données issues des études cliniques réalisées chez les patients pré-traités par des ARV (essai *TITAN* et l'analyse compilée des études *POWER* 1, 2 et 3 et les études *DUET* 1 et 2) ont montré que la réponse virologique au darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir était diminuée lorsque 3 mutations ou plus parmi les mutations associées à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V et L89V) étaient présentes à l'inclusion ou apparaissaient pendant le traitement.

Une augmentation du facteur multiplicatif de la  $CE_{50}$  (fold change ou FC) du darunavir à l'inclusion a été associée à une diminution de la réponse virologique. Les limites minimales de 10 et maximale de 40 ont été identifiées comme seuils de sensibilité clinique. Des isolats avec un  $FC \leq 10$  à l'inclusion

sont sensibles, des isolats avec un FC > 10 à 40 ont une sensibilité diminuée, des isolats avec un FC > 40 sont résistants (voir Données cliniques).

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

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

Le tableau ci-dessous montre le développement de mutations de la protéase du VIH-1 et la perte de sensibilité aux IP chez les patients en échec virologique au cours des études *ARTEMIS*, *ODIN* et *TITAN*.

**Tableau 4. Développement de mutations de la protéase du VIH-1 et la perte de sensibilité aux IP chez les patients en échec virologique au cours des études ARTEMIS, ODIN et TITAN.**

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

<sup>a</sup>algorithme TLOVR excluant les échecs non virologiques basé sur l'ARN VIH-1 < 50 copies/ml, excepté pour TITAN (ARN VIH-1 < 400 copies/ml)

<sup>b</sup>listes IAS-USA

#### Résistance croisée

Pour 90% de 3 309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir le facteur multiplicatif de la CE<sub>50</sub> (fold change ou FC) du darunavir était inférieur à 10, ceci montrant que les virus résistants à la plupart des inhibiteurs de protéase restent sensibles au darunavir.

Chez les patients en échec virologique dans l'étude *ARTEMIS*, aucune résistance croisée avec d'autres IP n'a été observée.

Chez les patients en échec virologique dans l'étude GS-US-216-130, aucune résistance croisée avec les autres IP du VIH n'a été observée.

### Données cliniques

L'effet de potentialisation pharmacocinétique des boosters pharmacocinétiques sur le darunavir a été évalué au cours d'une étude de Phase I chez des volontaires sains qui ont reçu 800 mg de darunavir avec 100 mg de ritonavir ou autre booster pharmacocinétique une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques du darunavir à l'état d'équilibre étaient comparables lorsqu'il était boosté par le ritonavir.

### Patients adultes

*Efficacité de darunavir 800 mg une fois par jour co-administré avec 100 mg de ritonavir une fois par jour chez des patients naïfs d'ARV*

La démonstration de l'efficacité de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour repose sur les analyses des données à 192 semaines de l'étude de phase III *ARTEMIS*, randomisée, contrôlée, en ouvert chez des patients naïfs de traitement antirétroviral infectés par le VIH-1 comparant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour (administré en deux fois par jour ou une fois par jour). Les deux bras recevaient un traitement de fond composé d'une association fixe de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour et de 200 mg d'emtricitabine une fois par jour.

Le tableau ci-dessous présente les analyses des données d'efficacité à 48 semaines et 96 semaines de l'étude *ARTEMIS* :

**Tableau 5. Analyses des données d'efficacité à 48 semaines et 96 semaines de l'étude ARTEMIS**

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

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

<sup>a</sup>Données basées sur les analyses à la semaine 48

<sup>b</sup>Données basées sur les analyses à la semaine 96

<sup>c</sup>Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>d</sup>Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse

<sup>e</sup>Les patients qui ont quitté l'essai prématurément sont considérés comme des échecs et imputés avec une variation égale à 0

La non-infériorité de la réponse virologique au traitement par du darunavir/ritonavir, définie comme le pourcentage de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml, a été démontrée (delta de non-infériorité pré-défini de 12%) dans les deux populations Intention de Traiter (ITT) et Per Protocol (PP) dans l'analyse à 48 semaines. Ces résultats ont été confirmés dans les analyses des données à 96 semaines de traitement de l'étude ARTEMIS. Ces résultats ont été maintenus jusqu'à 192 semaines de traitement dans l'étude ARTEMIS.

*Efficacité du darunavir 800 mg une fois par jour co-administré avec 100 mg de ritonavir une fois par jour chez des patients pré-traités par des ARV*

**ODIN** est une étude de phase III randomisée, en ouvert comparant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 pré-traités par des ARV qui, à l'inclusion, ne présentaient aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) au test de résistance génotypique et avaient un taux d'ARN du VIH-1 > 1 000 copies/ml. L'analyse d'efficacité est basée sur les données à 48 semaines de traitement (voir tableau ci-dessous). Les deux groupes ont utilisé un traitement de fond optimisé (TO) avec ≥ 2 INTI.

**Tableau 6. Données d'efficacité de l'étude ODIN**

ODIN			
Résultats	Darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TO N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TO N=296	Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Avec ARN du VIH-1 à l'inclusion (copies/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)

Avec taux de CD4+ à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> cellules/L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Avec une souche VIH-1 Type B Type AE Type C Autre <sup>c</sup>	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0 ; 12,6) -6,1% (-2,6 ; 13,7) -28,2% (-51,0 ; -5,3)
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup>Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>b</sup>Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse

<sup>c</sup>Souches A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF et CRF06\_CPX

<sup>d</sup>Différence entre les moyennes

<sup>e</sup>Analyses avec données recueillies à la dernière observation (Last Observation Carried Forward imputation)

A 48 semaines, la non-infériorité de la réponse virologique, définie par le pourcentage de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml, du traitement par du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour comparé à du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour a été démontrée (delta de non-infériorité pré-défini de 12%) dans les deux populations ITT et PP.

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

### Population pédiatrique

*Population pédiatrique naïve d'ARV âgée de 12 ans à < 18 ans et pesant au moins 40 kg*

**DIONE** est une étude en ouvert de phase II évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du darunavir associé au ritonavir à faible dose chez 12 adolescents infectés par le VIH-1 naïfs d'ARV, âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg. Ces patients ont reçu du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. La réponse virologique était définie comme la diminution de la charge virale plasmatique de l'ARN VIH-1 d'au moins 1,0 log<sub>10</sub> par rapport à l'inclusion.

**Tableau 7. Données d'efficacité de l'étude DIONE**

DIONE	
Résultats à la semaine 48	Darunavir/ritonavir N=12
ARN VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)



Variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion <sup>b</sup>	14
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion <sup>b</sup>	221
Diminution de la charge virale plasmatique $\geq 1,0 \log_{10}$ par rapport à l'inclusion	100%

<sup>a</sup>Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>b</sup>Analyse dans laquelle les patients qui ne terminent pas l'étude sont considérés comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément sont imputés d'un écart = 0

Pour les résultats des autres études cliniques chez les adultes et la population pédiatrique pré-traités par des ARV, voir les Résumés des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 600 mg comprimés.

#### *Grossesse et période post-partum*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg deux fois par jour ou 800/100 mg une fois par jour) en association avec un traitement de fond a été évalué dans une étude clinique chez 36 femmes enceintes (18 dans chaque bras) pendant les deuxième et troisième trimestres et pendant la période post-partum. La réponse virologique a été préservée durant la période de l'étude dans les deux bras. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'est survenue chez les nouveau-nés des 31 patientes qui sont restées sous traitement antirétroviral jusqu'à l'accouchement. Aucune nouvelle donnée de tolérance cliniquement pertinente n'a été identifiée par rapport au profil de sécurité connu du darunavir/ritonavir chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques de darunavir, co-administré avec le cobicistat ou le ritonavir, ont été évaluées à la fois chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH-1. L'exposition au darunavir a été plus importante chez les patients VIH-1 positifs que chez les sujets sains. L'augmentation de l'exposition au darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 par rapport aux sujets sains peut s'expliquer par les plus fortes concentrations en  $\alpha_1$ -glycoprotéine acide (GPA) chez les patients infectés par le VIH-1, conduisant à une plus forte liaison du darunavir à la protéine plasmatique GPA et, par conséquent, à des concentrations plasmatiques plus élevées.

Le darunavir est métabolisé principalement par le CYP3A. Le cobicistat et le ritonavir inhibent le CYP3A et entraîne par conséquent une augmentation importante des concentrations plasmatiques de darunavir.

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

### Absorption

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

La biodisponibilité absolue par voie orale d'une dose unique de 600 mg de darunavir administré seul était d'environ 37% et elle a augmenté jusqu'à environ 82% en cas de co-administration avec le ritonavir 100 mg deux fois par jour. L'effet potentialisateur de la pharmacocinétique par le ritonavir se traduit par une augmentation de l'exposition systémique du darunavir d'environ 14 fois quand une dose unique de 600 mg de darunavir est donnée par voie orale en association avec le ritonavir à 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Lorsqu'il est administré sans nourriture, la biodisponibilité relative du darunavir associé au cobicistat

ou à une faible dose de ritonavir est inférieure à celle d'une administration avec de la nourriture. Par conséquent, les comprimés de darunavir doivent être pris avec du cobicistat ou du ritonavir et en présence de nourriture. L'exposition au darunavir n'est pas influencée par le type d'aliments.

### Distribution

Le darunavir est lié à environ 95% aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide.

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

### Biotransformation

Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le darunavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le darunavir est métabolisé de façon importante par le système enzymatique du cytochrome au niveau hépatique et presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. Une étude chez le volontaire sain avec du darunavir marqué au  $^{14}\text{C}$  a montré que la majorité de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de darunavir associé au ritonavir était due à la substance active mère. Au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir ont été identifiés chez l'homme ; tous ont montré une activité au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir sur le virus VIH de type sauvage.

### Élimination

Après une dose de 400/100 mg de  $^{14}\text{C}$ -darunavir associé au ritonavir, environ 79,5% et 13,9% de la dose de  $^{14}\text{C}$ -darunavir administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Le darunavir inchangé n'a été retrouvé qu'à environ 41,2% et 7,7% de la dose administrée respectivement dans les fèces et dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir a été d'environ 15 heures lorsqu'il était associé au ritonavir.

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

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

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

Les données pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir en deux prises par jour chez 14 enfants pré-traités, âgés de 3 à < 6 ans et pesant au moins 15 kg à < 20 kg, ont montré que des doses déterminées en fonction du poids ont entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Les données pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir en une prise par jour chez 12 enfants et adolescents naïfs d'ARV, âgés de 12 ans à < 18 ans et pesant au moins 40 kg, ont montré que du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour a entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour. Par conséquent, la même posologie en une prise par jour peut être utilisée chez les adolescents pré-traités âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 40 kg, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAMs) \* et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-

$1 < 100\,000$  copies/ml et un taux de  $CD4^+ \geq 100 \times 10^6$  cellules/L (voir rubrique 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

Les données pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir en une prise par jour chez 10 enfants pré-traités, âgés de 3 à < 6 ans et pesant au moins 14 kg à < 20 kg, ont montré que les doses déterminées en fonction du poids entraînent une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). De plus, les simulations et modélisations pharmacocinétiques d'expositions au darunavir réalisées chez les enfants et adolescents âgés de 3 à < 18 ans ont confirmé que les expositions au darunavir sont similaires à celles observées dans les études cliniques. Ces études ont permis d'identifier les doses de darunavir/ritonavir en une prise par jour à utiliser en fonction du poids chez les enfants et adolescents pesant au moins 15 kg qui sont naïfs d'ARV ou pré-traités, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAMs) \* et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique  $< 100\,000$  copies/ml et un taux de  $CD4^+ \geq 100 \times 10^6$  cellules/L (voir rubrique 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

#### *Personnes âgées*

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

#### *Sexe*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Grossesse et période post-partum*

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

augmentation de la fraction non-liée du darunavir pendant la grossesse par rapport à la période post-partum.

**Tableau 8. Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum**

Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	Deuxième trimestre de grossesse (n=12) <sup>a</sup>	Troisième trimestre de grossesse (n=12)	Période post-partum (6-12 semaines) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
ASC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

<sup>a</sup>n=11 pour l'ASC<sub>12h</sub>

**Tableau 9. Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum**

Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	Deuxième trimestre de grossesse (n=17)	Troisième trimestre de grossesse (n=15)	Période post-partum (6-12 semaines) (n=16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
ASC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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

Chez les femmes recevant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> en darunavir total étaient respectivement 33%, 31% et 30% plus basses par rapport à la période post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> en darunavir total étaient respectivement 29%, 32% et 50% plus basses par rapport à la période post-partum.

Chez les femmes recevant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> en darunavir total étaient respectivement 33%, 31% et 30% plus basses par rapport à la période post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> en darunavir total étaient respectivement 29%, 32% et 50% plus basses par rapport à la période post-partum. Tableau 10. Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum

Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	Deuxième trimestre de grossesse (n=7)	Troisième trimestre de grossesse (n=6)	Période post-partum (6-12 semaines) (n=6)
C <sub>max</sub> , ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
ASC <sub>24h</sub> , ng.h/mL	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862

C <sub>min</sub> , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344
--------------------------	-----------	----------	---------------

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Dans une étude menée chez le rat, le nombre de corps lutéaux et d'implantations a diminué en présence de maternotoxicité. En dehors de ces effets, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec des doses de darunavir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et des niveaux d'exposition inférieurs (ASC diminuée de 0,5 fois) à ceux observés à la dose recommandée chez l'homme. Jusqu'à des doses similaires, il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le darunavir administré seul chez le rat et le lapin ni chez la souris traitée en association avec le ritonavir. Les niveaux d'exposition étaient plus bas que ceux observés à la dose recommandée chez l'homme. Dans une étude de développement pré et postnatal chez le rat, le darunavir administré avec ou sans ritonavir a entraîné une diminution transitoire de la prise de poids de la progéniture pendant la période de pré-sevrage et un faible retard dans l'ouverture des yeux et des oreilles. Le darunavir associé au ritonavir a entraîné une diminution du nombre des rats nouveau-nés qui ont montré une réaction d'alarme au 15<sup>ème</sup> jour de l'allaitement et a entraîné une diminution de la survie des nouveau-nés pendant l'allaitement. Ces effets peuvent être secondaires à l'exposition des petits à la substance active via le lait et/ou une toxicité maternelle. Après le sevrage, aucune fonction n'a été modifiée par le darunavir administré seul ou en association avec le ritonavir. Chez les jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, une augmentation de la mortalité a été observée, avec des convulsions chez certains animaux. Entre l'âge de 5 et 11 jours, l'exposition dans le plasma, le foie et le cerveau était considérablement plus élevée que chez les rats adultes après des doses comparables en mg/kg. Après l'âge de 23 jours, l'exposition était comparable à celle des rats adultes. L'augmentation de l'exposition était probablement due, au moins en partie, à l'immaturité des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments chez les jeunes animaux. Aucune mortalité liée au traitement n'a été notée chez les jeunes rats ayant reçu la dose de 1 000 mg/kg de darunavir (dose unique) à l'âge de 26 jours ou la dose de 500 mg/kg (dose répétée) entre l'âge de 23 et 50 jours ; et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez les rats adultes.

Compte-tenu des incertitudes concernant le niveau de développement de la barrière hématoencéphalique et des enzymes hépatiques chez l'Homme, le darunavir associé au ritonavir à

faible dose ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

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

Après 2 ans d'administration de darunavir à des niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à ceux observés chez l'homme, des perturbations au niveau rénal ont été observées chez la souris (néphrose) et le rat (néphropathie chronique progressive).

Le darunavir ne s'est pas avéré être mutagène ou génotoxique au vu d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* incluant le test bactérien de mutation inverse (Ames), le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains et le test du micronucleus *in vivo* chez la souris.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Hydroxypropylcellulose  
Silice colloïdale anhydre  
Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre)  
Stéarate de magnésium (E470b)

*Enrobage du comprimé :*

Alcool polyvinylique  
Macrogol  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer, jaune (E172) - uniquement pour les comprimés pelliculés à 400 mg  
Oxyde de fer, rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

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

Gardez le flacon bien fermé afin de protéger de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

*Comprimés pelliculés à 400 mg :*

Flacon (PEHD) avec un bouchon sécurité-enfant en polypropylène (PP) avec un dessiccatif :

- 30 comprimés : 1 flacon de 30 comprimés pelliculés,
- 60 comprimés : 2 flacons de 30 comprimés pelliculés,
- 90 comprimés : 3 flacons de 30 comprimés pelliculés,
- 180 comprimés : 6 flacons de 30 comprimés pelliculés.

*Comprimés pelliculés à 800 mg :*

Flacon (PEHD) avec un bouchon sécurité-enfant en polypropylène (PP) avec un dessiccatif :

- 30 comprimés : 1 flacon de 30 comprimés pelliculés,
- 90 comprimés : 3 flacons de 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

*Comprimés pelliculés à 400 mg :*

30 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/001

60 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/002

90 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/003

180 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/004

*Comprimés pelliculés à 800 mg :*

30 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/009

90 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/010

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

Date de première autorisation : 26 janvier 2018

Date du dernier renouvellement : 9 novembre 2022

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>





## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 600 mg comprimés pelliculés

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

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de darunavir.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés brun orangé, ovale, biconvexe, gravés avec la marque S2 sur une face.  
Dimension de la tablette : 19,5 x 10 mm.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Darunavir Krka, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) (voir rubrique 4.2).

Darunavir Krka 600 mg comprimé peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées (voir rubrique 4.2)

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement pré-traités.
- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.

Lors de l'instauration du traitement par du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation du darunavir (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients doivent être informés qu'après initiation du traitement par du darunavir, ils ne doivent pas modifier la posologie, la forme pharmaceutique ou interrompre le traitement sans l'avis de leur médecin.

#### Posologie

Le darunavir doit toujours être administré par voie orale avec une faible dose de ritonavir en tant que potentialisateur (booster) pharmacocinétique et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir, le cas échéant, doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par du darunavir.

Darunavir Krka 600 mg comprimés pelliculés ne doit pas être croqué ni écrasé. Ce dosage n'est pas adapté aux posologies en-dessous de 600 mg. Il n'est pas possible d'administrer tous les dosages pédiatriques avec ce médicament. D'autres dosages en comprimés et d'autres formulations de darunavir sont disponibles.

#### *Patients adultes pré-traités par des ARV*

La posologie recommandée est de 600 mg deux fois par jour, co-administrée avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour, à prendre au cours d'un repas. Les comprimés de Darunavir Krka 600 mg peuvent être utilisés pour obtenir la posologie de 600 mg deux fois par jour.

#### *Patients adultes naïfs d'ARV*

Pour la posologie recommandée chez les patients naïfs d'ARV voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 400 mg et 800 mg comprimés.

#### *Population pédiatrique naïve d'ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kg)*

Le tableau ci-dessous indique la dose de darunavir et de ritonavir à utiliser chez les enfants et adolescents en fonction du poids.

**Tableau 1. Dose recommandée de darunavir comprimés et de ritonavir<sup>a</sup> chez les enfants et adolescents naïfs de traitement (de 3 à 17 ans)**

Poids (kg)	Dose (une fois par jour au cours d'un repas)
≥ 15 kg à < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour
≥ 30 kg à < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour

<sup>a</sup> ritonavir solution buvable : 80 mg/ml

#### *Population pédiatrique pré-traitée par des ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kg)*

Il est généralement recommandé de prendre du darunavir deux fois par jour avec du ritonavir au cours d'un repas.

Une posologie en une prise par jour de darunavir, administré avec du ritonavir au cours d'un repas, peut être utilisée chez les patients préalablement exposés à des médicaments antirétroviraux mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAMs) \* et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10<sup>6</sup> cellules/L.

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

La dose recommandée de darunavir associé à une faible dose de ritonavir chez les enfants et les adolescents est fonction du poids et ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte (600/100 mg deux fois par jour ou 800/100 mg une fois par jour).

**Tableau 2. Dose recommandée de darunavir comprimés et de ritonavir <sup>a</sup> chez les enfants et adolescents pré-traités (de 3 à 17 ans)**

Poids (kg)	Dose (une fois par jour au cours d'un repas)	Dose (deux fois par jour au cours d'un repas)
≥ 15 kg < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour	375 mg darunavir/50 mg ritonavir deux fois par jour
≥ 30 kg < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour	450 mg darunavir/60 mg ritonavir deux fois par jour
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour	600 mg darunavir/100 mg ritonavir deux fois par jour

<sup>a</sup> ritonavir solution buvable : 80 mg/ml

Chez les enfants et adolescents pré-traités par des ARV, il est recommandé de réaliser un test génotypique du VIH. Cependant, lorsque le test génotypique du VIH n'est pas réalisable, il est recommandé d'utiliser une posologie de darunavir/ritonavir en une prise par jour chez les enfants et adolescents naïfs d'inhibiteurs de la protéase du VIH et en deux prises par jour chez les patients

prétraités par des inhibiteurs de la protéase du VIH.

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

En cas d'oubli d'une dose de darunavir et/ou de ritonavir dans les 6 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de darunavir et de ritonavir avec de la nourriture. Si l'oubli est noté plus de 6 heures après l'horaire habituel de la prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

Cette recommandation est basée sur la demi-vie de 15 heures du darunavir en présence de ritonavir et de l'intervalle de dose recommandé d'environ 12 heures.

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

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent le darunavir doit être utilisé avec précaution dans cette tranche d'âge (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Le darunavir est métabolisé par voie hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), cependant le darunavir doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi le darunavir ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Population pédiatrique*

Le darunavir/ritonavir ne doit pas être utilisé chez les enfants de poids inférieur à 15 kg, dans la mesure où la posologie à utiliser chez cette population n'a pas été établie chez un nombre suffisant de patients (voir rubrique 5.1). Darunavir Krka/ritonavir ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans en raison de problèmes de sécurité (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Les tableaux ci-dessus indiquent la posologie de darunavir et du ritonavir en fonction du poids.

##### *Grossesse et période post-partum*

Aucune adaptation posologique de darunavir/ritonavir n'est nécessaire pendant la grossesse et la période post-partum. Le darunavir/ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.2).

#### Mode d'administration

Il est nécessaire d'informer les patients qu'ils doivent prendre le darunavir avec une faible dose de ritonavir dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas. Le type d'aliment n'a pas d'influence sur l'exposition au darunavir (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

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

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C).

Co-administration de rifampicine et de darunavir associé au ritonavir à faible dose (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec l'association lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

Co-administration de darunavir associé à une faible dose de ritonavir avec des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces substances actives incluent, par exemple :

- alfuzosine
- amiodarone, bépridil, dronédarone, ivabradine, quinidine, ranolazine,
- astémizole, terfénadine
- colchicine lorsqu'elle est utilisée chez des patients atteints d'insuffisances rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.5)
- les dérivés de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergonovine)
- elbasvir / grazoprevir
- cisapride
- dapoxétine
- dompéridone
- naloxegol
- lurasidone, pimozone, quétiapine, sertindole (voir rubrique 4.5)
- triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5)
- sildénafil - lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, avanafil
- simvastatine, lovastatine et lométapide (voir rubrique 4.5)
- ticagrelor (voir rubrique 4.5).

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

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

Le darunavir doit toujours être administré par voie orale avec une faible dose de ritonavir comme « booster » pharmacocinétique et en association avec d'autres antirétroviraux (voir rubrique 5.2). Par conséquent, le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit être consulté avant l'instauration du traitement par le darunavir.

L'augmentation de la dose de ritonavir par rapport à celle recommandée à la rubrique 4.2 n'a pas modifié de façon significative les concentrations de darunavir. Il n'est pas recommandé de modifier la dose de ritonavir.

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

#### **Patients pré-traités par des ARV – posologie en une fois par jour**

Chez les patients pré-traités par des ARV, le darunavir en association avec de cobicistat ou une faible

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

### Population pédiatrique

L'utilisation de darunavir n'est pas recommandée chez la population pédiatrique d'âge inférieur à 3 ans ou de poids inférieur à 15 kg (voir rubriques 4.2 et 5.3).

### Grossesse

Le darunavir/ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel. Des précautions doivent être prises chez les femmes enceintes qui prennent des traitements concomitants pouvant diminuer davantage l'exposition au darunavir (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### Personnes âgées

L'information disponible sur l'utilisation de darunavir chez les patients âgés de 65 ans ou plus étant limitée, le darunavir doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés chez lesquels la diminution de la fonction hépatique, les maladies concomitantes ou les traitements associés sont plus fréquents (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Réactions cutanées sévères

Au cours du programme de développement clinique de darunavir/ritonavir (N=3 063), des réactions cutanées sévères, qui peuvent être accompagnées de fièvre et/ou d'élévations des transaminases, ont été rapportées chez 0,4% des patients. La survenue d'un DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms) et d'un syndrome de Stevens–Johnson a été rarement ( $< 0,1\%$ ) rapportée et depuis la mise sur le marché, la survenue de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée a été rapportée.

Le traitement par darunavir doit être immédiatement arrêté si des signes ou symptômes de réactions cutanées sévères apparaissent. Ceux-ci peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, une éruption cutanée sévère, ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, bulles, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie.

Chez les patients prétraités recevant une association comportant du darunavir/ritonavir + raltégravir, des éruptions cutanées ont été plus fréquemment rapportées que chez les patients recevant du darunavir/ritonavir sans le raltégravir ou le raltégravir sans darunavir (voir rubrique 4.8).

Le darunavir possède un radical sulfonamide. Le darunavir doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie connue à la classe des sulfamides.

### Hépatotoxicité

La survenue d'une hépatite médicamenteuse (de type hépatite aiguë, hépatite cytolytique) a été rapportée avec du darunavir. Au cours du programme de développement clinique de darunavir/ritonavir (N=3 063), une hépatite a été rapportée chez 0,5% des patients recevant un traitement par une association d'antirétroviraux incluant darunavir/ritonavir. Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique B ou C active présentent un risque plus élevé d'anomalies de la fonction hépatique incluant des effets indésirables hépatiques sévères et pouvant être fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Des examens de laboratoire appropriés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par du darunavir/ritonavir et les patients doivent être surveillés pendant le traitement. Une surveillance accrue des taux sériques d'ASAT/ALAT doit être prévue, particulièrement au cours des premiers mois de traitement par du darunavir/ritonavir, chez les patients présentant une hépatite chronique sous-jacente, une cirrhose, ou chez les patients ayant une élévation des transaminases pré-existante avant le traitement.

En cas d'apparition ou d'aggravation des troubles de la fonction hépatique (incluant une élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, sensibilité hépatique, hépatomégalie) chez les patients recevant du darunavir/ritonavir, l'interruption ou l'arrêt du traitement devront être rapidement envisagés.

#### Patients présentant des pathologies associées

##### *Insuffisance hépatique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité du darunavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents sévères. Le darunavir est par conséquent contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. En raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de darunavir libre, le darunavir doit être utilisé avec prudence chez ces patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune précaution particulière ni aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour darunavir/ritonavir chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le darunavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés de façon significative lors d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune précaution particulière ni aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

##### *Patients hémophiles*

Des cas d'augmentation des saignements, comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, une administration supplémentaire de facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

##### *Poids corporel et paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

#### Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH et/ou après un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de demander un avis médical en cas de gênes ou de douleurs au niveau des articulations, de raideurs articulaires ou de difficultés à se mouvoir.

### Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

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

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

### Interactions avec d'autres médicaments

Parmi les études d'interactions, plusieurs ont été menées avec des doses de darunavir plus faibles que celles recommandées. Les effets sur les médicaments co-administrés peuvent donc être sous-estimés et une surveillance clinique de la tolérance peut être indiquée. Pour une information complète sur les interactions avec les autres médicaments, voir rubrique 4.5.

L'association d'éfavirenz avec du darunavir boosté une fois par jour peut entraîner une  $C_{min}$  sub-optimale de darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en association avec du darunavir, la posologie de 600/100 mg deux fois par jour de darunavir/ritonavir doit être utilisée (voir rubrique 4.5).

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

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

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

### Médicaments pouvant être modifiés par le darunavir boosté par le ritonavir

Le darunavir et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A, du CYP2D6 et de la P-gp. La co-administration de darunavir / ritonavir avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A et/ou le CYP2D6 ou transportés par la P-gp, peut provoquer une augmentation de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables.

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

Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit pas être associé avec des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels une augmentation de l'exposition systémique peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital (faible marge thérapeutique) (voir rubrique 4.3).

L'effet booster pharmacocinétique global du ritonavir se traduit par une augmentation de l'exposition

systémique du darunavir d'environ 14 fois lorsqu'une dose unique de 600 mg de darunavir a été administrée par voie orale en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour. En conséquence, le darunavir ne doit être administré qu'en association avec une faible dose de ritonavir, en tant que booster pharmacocinétique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une étude clinique réalisée avec un mélange de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 a démontré une augmentation de l'activité du CYP2C9 et du CYP2C19 et une inhibition de l'activité du CYP2D6 en présence de darunavir/ritonavir, qui peuvent être dues à la présence de ritonavir à faible dose. La co-administration de darunavir et ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (tels que flécaïnide, propafénone, métoprolol) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. La co-administration de darunavir et ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 (tels que warfarine) et le CYP2C19 (tels que méthadone) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui pourrait diminuer ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Bien que l'effet sur le CYP2C8 n'ait été étudié qu'*in vitro*, la co-administration de darunavir et ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8 (tels que paclitaxel, rosiglitazone, répaglinide) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui pourrait diminuer ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Le ritonavir inhibe les transporteurs glycoprotéine P, OATP1B1 et OATP1B3. La co-administration avec les substrats de ces transporteurs peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces composés (par exemple, le dabigatran éxilate, la digoxine, les statines et le bosentan ; voir le tableau d'interactions ci-après).

#### Médicaments qui modifient l'exposition du darunavir/ritonavir

Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments inducteurs du CYP3A sont susceptibles d'augmenter la clairance du darunavir et du ritonavir, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir (par exemple, rifampicine, millepertuis, lopinavir). L'administration concomitante de darunavir et de ritonavir avec d'autres médicaments inhibiteurs du CYP3A peut diminuer la clairance du darunavir et du ritonavir entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir (par exemple, indinavir, antifongiques azolés tels que clotrimazole). Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-dessous.

#### Tableau d'interactions

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

Certaines des études d'interactions (indiquées par # dans le tableau ci-dessous) ont été réalisées avec des doses de darunavir inférieures à celles recommandées ou avec un schéma posologique différent (voir rubrique 4.2 Posologie). Les effets sur les médicaments co-administrés peuvent par conséquent être sous-estimés et une surveillance clinique de la tolérance peut être indiquée.

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

#### **Tableau 3. Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments**



Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIRÉTROVIRAUX du VIH</b>		
<b><i>Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteur de transfert de brins)</i></b>		
Dolutégravir	dolutégravir ASC ↓ 22% dolutégravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutégravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * utilisant une comparaison entre les données de l'étude et des données pharmacocinétiques historiques	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et le dolutégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Raltégravir	Certaines études cliniques suggèrent que le raltégravir peut entraîner une faible diminution des concentrations plasmatiques du darunavir.	A ce jour, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne paraît pas être cliniquement significatif. Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et avec le raltégravir peut être utilisé sans adaptation posologique.
<b><i>Inhibiteurs nucléo(s)idiques de la transcriptase inverse (INTI)</i></b>		
Didanosine 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ↓ 9% didanosine C <sub>min</sub> ND didanosine C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et la didanosine peuvent être utilisés sans ajustement posologique. La didanosine doit être administrée à jeun, soit 1 heure avant ou 2 heures après la prise de darunavir/ritonavir avec de la nourriture.
Ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour	ténofovir ASC ↑ 22% ténofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% ténofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunavir ASC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ ténofovir par effet sur les transporteurs MDR-1 tubulaires rénaux)	La surveillance de la fonction rénale peut être indiquée lorsque du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est associé au ténofovir disoproxil, en particulier chez les patients présentant une maladie systémique ou rénale sous-jacente ou chez les patients prenant des agents néphrotoxiques

Emtricitabine/ténofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide ↔ Ténofovir ↑	La dose recommandée d'emtricitabine/ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour en cas de co-administration avec du darunavir avec une faible dose de ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Non étudié. Sur la base des différentes voies d'élimination des autres INTI zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, qui sont principalement excrétés par le rein et l'abacavir pour lesquels le métabolisme n'est pas dépendant du CYP450, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut être utilisé avec ces INTI sans adaptation posologique.
<b><i>Inhibiteurs non nucléo(s)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	éfavirenz ASC ↑ 21% éfavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% éfavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir ASC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ éfavirenz par inhibition du CYP3A) (↓ darunavir par induction du CYP3A)	Une surveillance clinique de la toxicité sur le système nerveux central associée à une augmentation de l'exposition à l'éfavirenz peut être recommandée lorsque le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est associé à l'éfavirenz.  L'association d'éfavirenz avec du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour peut entraîner une C <sub>min</sub> sub-optimale de darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en association avec du darunavir/ritonavir, la posologie de 600/100 mg deux fois par jour de darunavir/ritonavir doit être utilisée (voir rubrique 4.4).
Etravirine 100 mg deux fois par jour	étravirine ASC ↓ 37% étravirine C <sub>min</sub> ↓ 49% étravirine C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir ASC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et avec l'étravirine à la dose de 200 mg deux fois par jour peut être utilisé sans adaptation posologique.

Névirapine 200 mg deux fois par jour	névirapine ASC ↑ 27% névirapine C <sub>min</sub> ↑ 47% névirapine C <sub>max</sub> ↑ 18% #les concentrations de darunavir étaient conformes aux données historiques. (↑ névirapine par inhibition du CYP3A)	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et de la névirapine peut être utilisé sans adaptation posologique.
Rilpivirine 150 mg une fois par jour	rilpivirine ASC ↑ 130% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et de la rilpivirine peut être utilisé sans adaptation posologique.
<b><i>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) – sans co-administration complémentaire d'une faible dose de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
Atazanavir 300 mg une fois par jour	atazanavir ASC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ Atazanavir : comparaison de atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour vs. atazanavir 300 mg une fois par jour en association avec du darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour. Darunavir : comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour en association avec atazanavir 300 mg une fois par jour.	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et de l'atazanavir peut être utilisé sans adaptation posologique.
Indinavir 800 mg deux fois par jour	indinavir ASC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir ASC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11% Indinavir : comparaison de indinavir/ritonavir 800/100 mg deux fois par jour vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg deux fois par jour. Le darunavir : comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir	Lorsqu'il est associé à du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir, une adaptation de la dose d'indinavir de 800 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour peut être justifiée en cas d'intolérance.

	400/100 mg en association avec indinavir 800 mg deux fois par jour.	
Saquinavir 1 000 mg deux fois par jour	<p>#darunavir ASC ↓ 26%</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42%</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>saquinavir ASC ↓ 6%</p> <p>saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18%</p> <p>saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparaison de saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg deux fois par jour vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg deux fois par jour</p> <p>Darunavir: comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg en association avec saquinavir 1 000 mg deux fois par jour.</p>	Il n'est pas recommandé d'associer du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et le saquinavir.
<b><i>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) - avec co-administration d'une faible dose de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg deux fois par jour</p>	<p>lopinavir ASC ↑ 9%</p> <p>lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23%</p> <p>lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2%</p> <p>darunavir ASC ↓ 38%<sup>‡</sup></p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup></p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p> <p>lopinavir ASC ↔</p> <p>lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13%</p> <p>lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>darunavir ASC ↓ 41%</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55%</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> basés sur des valeurs de doses non normalisées</p>	En raison d'une diminution de l'exposition (ASC) au darunavir de 40%, des doses appropriées de l'association n'ont pas été établies. En conséquence, l'utilisation concomitante de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir et de l'association lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b><i>ANTAGONISTES DU CCR5</i></b>		
Maraviroc 150 mg deux fois par jour	<p>maraviroc ASC ↑ 305%</p> <p>maraviroc C<sub>min</sub> ND</p> <p>maraviroc C<sub>max</sub> ↑ 129%</p> <p>les concentrations de darunavir, ritonavir étaient conformes aux données historiques</p>	La dose de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir.

<b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS <math>\alpha</math>1-ADRENERGIQUES</b>		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que le darunavir augmente les concentrations plasmatiques d'alfuzosine (inhibition du CYP3A).	La co-administration de darunavir avec une faible dose de ritonavir et d'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANESTHÉSIIQUES</b>		
Alfentanil	Non étudié. Le métabolisme de l'alfentanil dépend du CYP3A et peut par conséquent être inhibé par darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.	L'utilisation concomitante avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir peut nécessiter de diminuer la posologie de l'alfentanil et nécessite une surveillance des risques de dépression respiratoire prolongée ou retardée.
<b>ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES</b>		
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafénone  Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Non étudié. Le darunavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces antiarythmiques (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6).	La prudence est justifiée et une surveillance des concentrations thérapeutiques, si disponibles, est recommandée pour ces antiarythmiques lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir. La co-administration de darunavir associé à une faible dose de ritonavir avec l'amiodarone, le bépridil, le dronédarone, l'ivabradine, la quinidine ou la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine 0,4 mg en dose unique	digoxine ASC ↑ 61% digoxine C <sub>min</sub> ND digoxine C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxine probablement par inhibition de la P-gp)	Étant donné que la digoxine a une faible marge thérapeutique, il est recommandé d'initier le traitement par la dose de digoxine la plus faible possible chez les patients traités par du darunavir/ritonavir. La dose de digoxine doit être augmentée avec précaution jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en évaluant l'état clinique général du patient.
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		

Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	<p>clarithromycine ASC ↑ 57%</p> <p>clarithromycine C<sub>min</sub> ↑ 174%</p> <p>clarithromycine C<sub>max</sub> ↑ 26%</p> <p>#darunavir ASC ↓ 13%</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↑ 1%</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>Les concentrations du 14-OH-clarithromycine n'étaient pas détectables en cas d'association avec du darunavir/ritonavir.</p> <p>(↑ clarithromycine par inhibition du CYP3A et par inhibition possible de la P-gp)</p>	<p>La prudence est nécessaire lorsque la clarithromycine est associée à du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.</p> <p>Chez les patients insuffisants rénaux, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la clarithromycine pour connaître la dose recommandée</p>
<b>ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Non étudié. La co-administration de darunavir boostée avec ces anticoagulants peut augmenter la concentration de l'anticoagulant (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp).	L'utilisation de darunavir boosté avec un anticoagulant oral direct (AOD) qui est métabolisé par le CYP3A4 et transporté par P-gp n'est pas recommandée car elle peut entraîner une augmentation du risque de saignements.
Dabigatran éxilate Edoxaban	<p>dabigatran éxilate (150 mg):</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose unique :</u></p> <p>dabigatran ASC ↑ 72%</p> <p>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour :</u></p> <p>dabigatran ASC ↑ 18%</p> <p>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p>	Darunavir/ritonavir : Une surveillance clinique et une réduction de la dose sont nécessaires lorsqu'un AOD transporté par P gp mais non métabolisé par le CYP3A4, notamment le dabigatran éxilate et l'edoxaban, est administré conjointement avec darunavir/rtv.
Ticagrelor	En théorie, la co-administration de darunavir boosté avec le ticagrelor peut augmenter les concentrations du ticagrelor (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	L'administration concomitante de darunavir boosté avec du ticagrelor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clopidogrel	Non étudié. Il est attendu que la co-administration de clopidogrel avec du darunavir boosté entraîne une diminution de la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	<p>La co-administration de clopidogrel avec du darunavir boosté n'est pas recommandée.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser</p>

		d'autres antiplaquettaires qui ne sont pas affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (par ex. prasugrel).
Warfarine	Non étudié. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées quand elle est co-administrée au darunavir associé à une faible dose de ritonavir.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est associée à du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.
<b>ANTIÉPILEPTIQUES</b>		
Phénobarbital Phénytoïne	Non étudié. Le phénobarbital et la phénytoïne peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de darunavir et de son booster pharmacocinétique. (induction des enzymes CYP450)	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit pas être associé à ces médicaments.
Carbamazépine 200 mg deux fois par jour	carbamazépine ASC ↑ 45% carbamazépine C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazépine C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation de la dose de darunavir/ritonavir n'est recommandée. Si l'association de darunavir/ritonavir et de la carbamazépine s'avère nécessaire, la survenue possible d'effets indésirables liés à la carbamazépine doit être surveillée chez les patients. Un suivi des concentrations de carbamazépine doit être réalisé et sa dose doit être modifiée par titration jusqu'à obtention d'une réponse adéquate. Sur la base de ces résultats, une réduction de la dose de carbamazépine de 25% à 50% peut être nécessaire en cas d'association à darunavir/ritonavir.
Clonazépam	Non étudié. La co administration du darunavir boosté et du clonazépam peut augmenter les concentrations du clonazépam. (inhibition du CYP3A).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque le darunavir boosté est co-administré avec clonazépam
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
Paroxétine 20 mg une fois par jour  Sertraline 50 mg une fois par jour	paroxétine ASC ↓ 39% paroxétine C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxétine C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertraline ASC ↓ 49% sertraline C <sub>min</sub> ↓ 49%	Si des antidépresseurs sont co-administrés avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir, il est recommandé de réaliser un dosage de l'antidépresseur reposant sur l'évaluation clinique de la réponse à l'antidépresseur. De

Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	sertraline C <sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir ASC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C <sub>max</sub> ↔ L'utilisation concomitante du darunavir boosté et de ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).	plus, la réponse à l'antidépresseur doit être surveillée chez les patients stabilisés sous antidépresseurs qui initient un traitement par du darunavir associé à une faible dose de ritonavir. Une surveillance clinique est recommandée lorsque du darunavir associé à une faible dose de ritonavir est co-administré avec ces antidépresseurs et une adaptation posologique de l'antidépresseur peut être nécessaire.
ANTIÉMÉTIQUES		
Dompéridone	Non étudié.	La co-administration de la dompéridone avec darunavir boosté est contre-indiquée.
ANTIFONGIQUES		
Voriconazole	Non étudié. Le ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de voriconazole. (induction des enzymes CYP450)	Le voriconazole ne doit pas être co-administré à du darunavir associé à une faible dose de ritonavir sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Non étudié. Le darunavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'antifongique et le posaconazole, l'isavuconazole, l'itraconazole, ou le fluconazole peuvent augmenter les concentrations du darunavir. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp)	La prudence est justifiée et une surveillance clinique est recommandée. Lorsqu'une administration concomitante est nécessaire, la dose journalière d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg
Clotrimazole	Non étudié. L'utilisation concomitante de clotrimazole par voie systémique et de darunavir associé à une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du clotrimazole. Darunavir ASC <sub>24h</sub> ↑ 33% (sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population)	
MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX		



Colchicine	Non étudié. L'utilisation concomitante de la colchicine et du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter l'exposition à la colchicine. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp)	Une réduction de la dose de la colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients avec une fonction rénale ou hépatique normale si un traitement par du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est nécessaire. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale la colchicine avec du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir (voir rubrique 4.3 et 4.4).
<b>ANTIPALUDIQUES</b>		
Artéméther/Luméfantrine 80/480 mg, 6 doses à 0, 8, 24, 36, 48, et 60 heures	artéméther ASC ↓ 16% artéméther C <sub>min</sub> ↔ artéméther C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartémisinine ASC ↓ 18% dihydroartémisinine C <sub>min</sub> ↔ dihydroartémisinine C <sub>max</sub> ↓ 18% luméfantrine ASC ↑ 175% luméfantrine C <sub>min</sub> ↑ 126% luméfantrine C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir et artéméther/luméfantrine peuvent être utilisés en association sans adaptation posologique; cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfantrine, l'association doit être utilisée avec prudence.
<b>ANTI-MYCOBACTÉRIENS</b>		
Rifampicine Rifapentine	Non étudié. La rifapentine et la rifampicine sont des puissants inducteurs du CYP3A et il a été montré que la rifapentine et la rifampicine provoquaient d'importantes diminutions des concentrations d'autres inhibiteurs de protéase, ce qui peut entraîner un échec virologique et le développement de résistances (induction de l'enzyme CYP450). Lors d'essais, avec d'autres anti-protéases associées à une faible dose de ritonavir, visant à compenser cette diminution d'exposition par une augmentation de dose, une fréquence élevée de réactions hépatiques a été observée avec la rifampicine.	L'association de la rifapentine et de darunavir avec une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée.  L'association de la rifampicine et de darunavir avec une faible dose de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

<p>Rifabutine 150 mg un jour sur deux</p>	<p>rifabutine ASC** ↑ 55% rifabutine C<sub>min</sub>** ↑ ND rifabutine C<sub>max</sub>** ↔ darunavir ASC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% ** somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-<i>O</i>-désacétylé)</p> <p>L'étude d'interaction a montré une exposition systémique quotidienne à la rifabutine comparable entre le traitement par la rifabutine seule à la dose de 300 mg une fois par jour et le traitement par la rifabutine à la dose de 150 mg un jour sur deux associé à darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg deux fois par jour) avec une augmentation d'environ 10 fois de l'exposition quotidienne au métabolite actif 25-<i>O</i>-désacétylrifabutine. De plus, l'ASC de la somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-<i>O</i>-désacétylé) a été multipliée par 1,6, tandis que la C<sub>max</sub> restait comparable.</p> <p>Aucune donnée sur la comparaison avec la dose de référence de 150 mg une fois par jour n'est disponible.</p> <p>(La rifabutine est un inducteur et un substrat du CYP3A). Une augmentation de l'exposition systémique au darunavir a été observée lorsque darunavir co-administré avec 100 mg de ritonavir était co-administré avec 150 mg de rifabutine un jour sur deux.</p>	<p>Une réduction de la dose de rifabutine de 75% par rapport à la dose habituelle de 300 mg/jour (soit rifabutine 150 mg un jour sur deux) et une surveillance accrue des effets indésirables liés à la rifabutine est justifiée chez les patients recevant l'association avec du darunavir co-administré au ritonavir. En cas de problèmes de tolérance, une augmentation supplémentaire de l'espacement des doses de rifabutine et/ou une surveillance des concentrations de rifabutine doivent être envisagées. Les recommandations officielles doivent être prises en compte pour le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH. Sur la base du profil de tolérance de darunavir/ritonavir, l'augmentation de l'exposition au darunavir en présence de rifabutine ne nécessite pas une adaptation posologique de darunavir/ritonavir. Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique, cette réduction de la dose de 75% s'applique également aux patients recevant la rifabutine à des doses autres que 300 mg/jour.</p>
<b>ANTICANCÉREUX</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</p>	<p>Non étudié. Le darunavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces anticancéreux. (inhibition du CYP3A)</p>	<p>Les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées lors de la co-administration avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir conduisant à un risque accru d'effets indésirables habituellement associés à ces médicaments.</p> <p>La prudence est nécessaire</p>

Évérolimus Irinotécan		<p>lorsque l'un de ces anticancéreux est associé à du darunavir avec une faible dose de ritonavir.</p> <p>L'utilisation concomitante de l'évérolimus ou de l'irinotécan et de darunavir associé à une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée.</p>
<b>ANTI-PSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES</b>		
Quétiapine	Non étudié. Le darunavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces anti-psychotiques. (inhibition du CYP3A)	L'administration concomitante de darunavir avec une faible dose de ritonavir et de la quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Des concentrations élevées de quétiapine peuvent entraîner un coma (voir rubrique 4.3).
Perphénazine Risperidone Thioridazine  Lurasidone Pimozide Sertindole	Non étudié. Le darunavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces antipsychotiques. (inhibition du CYP3A, du CYP2D6 et/ou de la P-gp)	<p>Une diminution de la posologie peut être nécessaire pour ces médicaments lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir.</p> <p>L'administration concomitante de darunavir associé à une faible dose de ritonavir et de la lurasidone, du pimozide ou du sertindole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
<b>β-BLOQUANTS</b>		
Carvédilol Métoprolol Timolol	Non étudié. Le darunavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces β- bloquants. (inhibition du CYP2D6)	Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de darunavir et des β- bloquants. Une plus faible posologie du β- bloquant doit être envisagée.
<b>INHIBITEURS DE CANAUX CALCIQUES</b>		
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Non étudié. Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de canaux calciques. (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6)	Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et secondaires est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir.
<b>CORTICOSTÉROÏDES</b>		

<p>Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (incluant la bétaméthasone, le budésonide, le fluticasone, le mométasone, la prédnisone et le triamcinolone)</p>	<p>Fluticasone : au cours d'une étude clinique conduite chez des sujets sains, au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement, alors que les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86% (avec un intervalle de confiance à 90% : 82 à 89%). Des effets plus importants sont attendus lorsque le fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing et une inhibition des fonctions surrénaliennes ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et du fluticasone inhalé ou administré par voie nasale. Les effets d'une exposition systémique élevée du fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.</p> <p>Autres corticostéroïdes : interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir avec une faible dose de ritonavir, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique</p>	<p>L'utilisation concomitante de darunavir avec une faible dose de ritonavir et de corticostéroïdes (toutes voies d'administration) qui sont métabolisés par le CYP3A peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes, moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la bécloéthasone doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.</p>
<p>Dexaméthasone (par voie systémique)</p>	<p>Non étudié. Le dexaméthasone peut diminuer l'exposition au darunavir. (induction du CYP3A)</p>	<p>Le dexaméthasone par voie systémique doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est associé à du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.</p>
<p><b>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ENDOTHELINE</b></p>		
<p>Bosentan</p>	<p>Non étudié. L'utilisation concomitante du bosentan et du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du bosentan. Le bosentan est susceptible de diminuer les concentrations</p>	<p>En cas d'administration concomitante avec du darunavir A et une faible dose de ritonavir, la tolérance du patient au bosentan doit être surveillée.</p>

	plasmatiques du darunavir et/ou de son booster pharmacocinétique. (induction du CYP3A).	
<b>ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE SUR LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)</b>		
<b><i>Inhibiteurs de protéase NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Le darunavir avec une faible dose de ritonavir peut augmenter l'exposition au grazoprevir (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)	L'utilisation concomitante de darunavir avec une faible dose de ritonavir et d'elbasvir/grazoprevir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, darunavir boosté peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition de la P-gp, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3).	La co-administration de darunavir boosté avec glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
<b>PRODUITS À BASE DE PLANTES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non étudié. Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir. (induction du CYP450)	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit pas être utilisé avec des produits contenant du millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ), (voir rubrique 4.3). Chez un patient prenant déjà du millepertuis, il convient d'arrêter le millepertuis et, si possible, de contrôler la charge virale. L'exposition au darunavir (et également l'exposition au ritonavir) peut augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis.
<b>INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE</b>		
Lovastatine Simvastatine	Non étudié. Il est attendu que les concentrations plasmatiques de la lovastatine et de la simvastatine soient augmentées de manière importante lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir. (inhibition du CYP3A)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de la lovastatine et de la simvastatine peut provoquer des myopathies, incluant des rhabdomyolyses. L'utilisation concomitante de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir avec la

		lovastatine et la simvastatine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine 10 mg une fois par jour	atorvastatine ASC ↑ 3-4 fois atorvastatine C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 fois atorvastatine C <sub>max</sub> ↑ ≈2 fois #darunavir/ritonavir	Lorsque l'administration d'atorvastatine et de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est souhaitée, il est recommandé de débiter par une dose d'atorvastatine de 10 mg une fois par jour. Une augmentation progressive de la dose d'atorvastatine peut être envisagée en fonction de la réponse clinique
Pravastatine 40 mg en dose unique	pravastatine ASC ↑ 81%¶ pravastatine C <sub>min</sub> ND pravastatine C <sub>max</sub> ↑ 63% ¶ une augmentation jusqu'à 5 fois a été observée chez un nombre limité de sujets	Lorsque l'association de pravastatine et de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est souhaitée, il est recommandé de débiter par la dose de pravastatine la plus faible possible et d'augmenter les doses jusqu'à l'effet clinique recherché tout en surveillant la tolérance.
Rosuvastatine 10 mg une fois par jour	rosuvastatine ASC ↑ 48%   rosuvastatine C <sub>max</sub> ↑ 144%      sur la base des données publiées avec darunavir/ritonavir	Lorsque l'administration de la rosuvastatine et de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est nécessaire, il est recommandé de débiter par la dose de rosuvastatine la plus faible possible et d'augmenter la dose jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en surveillant la tolérance.
<b>AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS</b>		
Lomitapide	En théorie, le darunavir boosté devrait augmenter l'exposition au lomitapide en cas de co-administration. (inhibition du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
<b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H<sub>2</sub></b>		
Ranitidine 150 mg deux fois par jour	#darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir associé à une faible dose de ritonavir peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> sans adaptation posologique.

<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus  Évérolimus	Non étudié. L'exposition à ces immunosuppresseurs sera augmentée en cas de co-administration avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir. (inhibition du CYP3A)	Un suivi des concentrations de l'agent immunosuppresseur doit être réalisé en cas de co-administration. L'utilisation concomitante de l'évérolimus et de darunavir associé à une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée.
<b>AGONISTES BETA INHALÉS</b>		
Salmétérol	Non étudié. L'utilisation concomitante du salmétérol et du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du salmétérol.	L'utilisation concomitante du salmétérol et de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner une augmentation du risque d'évènement indésirable cardiovasculaire avec le salmétérol, incluant un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
<b>ANALGÉSQUES OPIOÏDES / TRAITEMENT DE SUBSTITUTION</b>		
Méthadone Dose individuelle allant de 55 mg à 150 mg une fois par jour	R(-) méthadone ASC ↓ 16% R(-) méthadone C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) méthadone C <sub>max</sub> ↓ 24%	Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec du darunavir/ritonavir. Cependant, une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire lors d'une co-administration au long cours en raison de l'induction du métabolisme par le ritonavir. En conséquence, une surveillance clinique est recommandée, puisqu'il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien chez certains patients.
Buprénorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg une fois par jour	buprénorphine ASC ↓ 11% buprénorphine C <sub>min</sub> ↔ buprénorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprénorphine ASC ↑ 46% norbuprénorphine C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprénorphine C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone ASC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND	La significativité clinique de l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de la norbuprénorphine n'a pas été établie. Une adaptation de la posologie de la buprénorphine lors de la co-administration avec du darunavir/ritonavir

	naloxone $C_{\max} \leftrightarrow$	n'apparaît pas nécessaire mais une surveillance clinique attentive des signes de toxicité aux opioïdes est recommandée.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, le darunavir boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration du darunavir boosté et de ces analgésiques.
<b>CONTRACEPTIFS À BASE D'OESTROGÈNES</b>		
Drospirénone Éthinylestradiol (3 mg/0,02 mg une fois par jour)	Non étudié avec darunavir/ritonavir	Lorsque le darunavir est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.
Ethinylestradiol Noréthistérone 35 µg/1 mg une fois par jour	éthinyloestradiol ASC ↓ 44% <sup>β</sup> éthinyloestradiol $C_{\min}$ ↓ 62% <sup>β</sup> éthinyloestradiol $C_{\max}$ ↓ 32% <sup>β</sup> noréthistérone ASC ↓ 14% <sup>β</sup> noréthistérone $C_{\min}$ ↓ 30% <sup>β</sup> noréthistérone $C_{\max} \leftrightarrow$ <sup>β</sup> <sup>β</sup> avec darunavir/ritonavir	Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'oestrogène sont co-administrés avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir.  Les signes cliniques de déficit en œstrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des œstrogènes en tant que traitement hormonal substitutif.
<b>ANTAGONISTES OPIOÏDES</b>		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de darunavir boosté et du naloxegol est contre-indiquée.
<b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE, TYPE 5 (PDE-5)</b>		
Dans le traitement des troubles de l'érection Avanafil Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Au cours d'une étude d'interaction <sup>#</sup> , il a été observé une exposition systémique au sildénafil comparable après une prise unique de 100 mg de sildénafil administré seul et après une prise unique de 25 mg de sildénafil co-administré avec du darunavir et une faible dose de ritonavir.	L'association de l'avafil et de darunavir avec une faible dose de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante des autres inhibiteurs de la PDE5 pour le traitement des troubles de l'érection et de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir doit se faire



		avec précaution. Si un traitement par sildénafil, vardénafil ou tadalafil est indiqué en co-administration à du darunavir associé à une faible dose de ritonavir, les posologies recommandées sont les suivantes : sildénafil à dose unique ne dépassant pas 25 mg sur 48 heures, vardénafil à dose unique ne dépassant pas 2,5 mg sur 72 heures ou tadalafil à dose unique ne dépassant pas 10 mg sur 72 heures.
Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil	Non étudié. L'utilisation concomitante du sildénafil ou du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et de darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du sildénafil ou du tadalafil. (inhibition du CYP3A)	Il n'a pas été établi de dose efficace et bien tolérée du sildénafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire co-administré avec du darunavir et une faible dose de ritonavir. Le risque d'événements indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) est plus élevé. C'est pourquoi la co-administration de darunavir avec une faible dose de ritonavir et du sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec du darunavir et une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée.
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
Oméprazole 20 mg une fois par jour	#darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut être co-administré avec les inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.
<b>SÉDATIFS/HYPNOTIQUES</b>		

Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam (voie parentérale) Zolpidem  Midazolam (voie orale) Triazolam	<p>Non étudié. Les sédatifs/hypnotiques sont fortement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec du darunavir/ritonavir peut entraîner une forte augmentation des concentrations de ces médicaments.</p> <p>Si le midazolam par voie parentérale est co-administré avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir, ceci peut entraîner une importante augmentation de la concentration de cette benzodiazépine. Les données sur l'utilisation concomitante du midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation, de 3 à 4 fois, des taux plasmatiques du midazolam.</p>	<p>Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de darunavir avec des sédatifs/hypnotiques et une réduction de la posologie des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée.</p> <p>Si le midazolam par voie parentérale est co-administré avec du darunavir associé à une faible dose de ritonavir, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une adaptation de la posologie du midazolam doit être envisagée, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.</p> <p>Le darunavir associé au ritonavir à faible dose est contre-indiqué avec le triazolam ou le midazolam par voie orale (voir rubrique 4.3)</p>
<b>TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE</b>		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de darunavir boosté avec la dapoxétine est contre-indiquée.
<b>MÉDICAMENTS UROLOGIQUES</b>		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudié.	Utiliser avec précaution. Surveiller les effets indésirables de la fésotérodine ou de la solifénacine, une réduction de la dose de la fésotérodine ou de la solifénacine peut être nécessaire.

<sup>#</sup> Les études ont été menées avec des doses inférieures aux doses de darunavir recommandées ou avec des schémas posologiques différents (voir rubrique 4.2 Posologie).

<sup>†</sup> L'efficacité et la sécurité d'emploi du darunavir associé à 100 mg de ritonavir et à d'autres IP du

VIH (par exemple, (fos) amprénavir et tipranavir) n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VIH. Conformément aux recommandations de traitement en vigueur, une bithérapie par des inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.

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

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

##### Grossesse

En règle générale, lorsque la décision est prise d'utiliser des médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection à VIH chez les femmes enceintes et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH au nouveau-né, les données chez l'animal ainsi que l'expérience clinique chez les femmes enceintes doivent être prises en compte.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées concernant l'issue de la grossesse sous darunavir chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

##### Allaitement

Le passage éventuel du darunavir dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des études menées chez le rat ont montré que le darunavir était excrété dans le lait et à doses élevées (1 000 mg/kg/jour) entraînait une toxicité chez la progéniture.

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

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

##### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme sur l'effet du darunavir sur la fertilité. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité du rat n'a été observé avec le darunavir (voir rubrique 5.3).

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au cours du programme de développement clinique (N=2 613 patients pré-traités ayant débuté un traitement par du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour), 51,3% des patients ont présenté au moins un effet indésirable. La durée moyenne d'exposition au traitement des patients était de 95,3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques et par notifications spontanées sont : diarrhée, nausées, éruption cutanée, céphalées et vomissements. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont : insuffisance rénale aiguë, infarctus du myocarde, syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, thrombocytopénie, ostéonécrose, diarrhée, hépatite et fièvre.

L'analyse des données à 96 semaines a montré que la sécurité d'emploi de darunavir/ritonavir

800/100 mg une fois par jour chez les patients naïfs de traitement était similaire à celle observée avec du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez les patients pré-traités à l'exception des nausées qui ont été observées plus fréquemment chez les patients naïfs de traitement. Il s'agissait de nausées d'intensité légère. Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée lors de l'analyse des données à 192 semaines chez les patients naïfs de traitement traités par du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 162,5 semaines.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

**Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec darunavir/ritonavir au cours des études cliniques et après la mise sur le marché.**

Classe de systèmes d'organes MedDRA Catégorie de fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	
peu fréquent	herpes simplex
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
peu fréquent	thrombocytopénie, neutropénie, anémie, leucopénie
rare	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, hypersensibilité (médicamenteuse)
<i>Affections endocriniennes</i>	
peu fréquent	hypothyroïdie, augmentation de la thyroestimuline sanguine
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
fréquent	diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie
peu fréquent	goutte, anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids, prise de poids, hyperglycémie, insulino-résistance, diminution des lipoprotéines de haute densité, augmentation de l'appétit, polydipsie, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	insomnie
peu fréquent	dépression, désorientation, anxiété, troubles du sommeil, rêves anormaux, cauchemars, diminution de la libido
rare	état confusionnel, troubles de l'humeur, agitation
<i>Affections du système nerveux</i>	
fréquent	céphalées, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses
peu fréquent	léthargie, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, somnolence
rare	syncope, convulsion, agueusie, troubles du rythme des phases du sommeil
<i>Affections oculaires</i>	

peu fréquent	hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire
rare	trouble de la vision
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
peu fréquent	Vertiges
<i>Affections cardiaques</i>	
peu fréquent	infarctus du myocarde, angine de poitrine, allongement de l'intervalle QT, tachycardie
rare	infarctus aigu du myocarde, bradycardie sinusale, palpitations
<i>Affections vasculaires</i>	
peu fréquent	hypertension, rougeurs
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
peu fréquent	dyspnée, toux, épistaxis, irritation de la gorge
rare	Rhinorrhée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	diarrhée
fréquent	vomissements, nausées, douleurs abdominales, augmentation de l'amylase sanguine, dyspepsie, distension abdominale, flatulences
peu fréquent	pancréatite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, stomatite aphteuse, haut le cœur, sécheresse buccale, gêne abdominale, constipation, augmentation de la lipase, éructation, dysesthésie orale
rare	stomatite, hématomèse, chéilite, lèvres sèches, langue chargée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase
peu fréquent	hépatite, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatomégalie, augmentation des transaminases, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la gamma-glutamyltransférase
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
fréquent	éruptions cutanées (comprenant le type maculaire, maculopapulaire, papulaire, érythémateux et prurigineux), prurit
peu fréquent	œdème de Quincke, éruption cutanée généralisée, dermatite allergique, urticaire, eczéma, érythème, hyperhydrose, sueurs nocturnes, alopecie, acné, peau sèche, pigmentation des ongles
rare	DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, dermatite, dermatite séborrhéique, lésion de la peau, xérodermie
indéterminée	syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), pustulose exanthématique aiguë généralisée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
peu fréquent	myalgies, ostéonécrose, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgie, douleurs aux extrémités, ostéoporose, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine
rare	raideur musculo-squelettique, arthrite, raideur articulaire

<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
peu fréquent	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, néphrolithiase, augmentation de la créatininémie, protéinurie, bilirubinurie, dysurie, nycturie, pollakiurie
rare	diminution de la clairance rénale de la créatinine
rare	néphropathie cristalline <sup>§</sup>
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
peu fréquent	dysfonctionnement érectile, gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquent	asthénie, fatigue
peu fréquent	pyrexie, douleur thoracique, œdème périphérique, malaise, sensation de chaleur, irritabilité, douleur
rare	frissons, sensation d'état anormal, xérosis

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

### Description des effets indésirables particuliers

#### *Eruptions cutanées*

Dans les études cliniques, les éruptions cutanées étaient principalement légères à modérées, survenant principalement au cours des quatre premières semaines de traitement et disparaissant avec la poursuite du traitement. En cas de réaction cutanée sévère voir la mise en garde en rubrique 4.4.

Au cours du développement clinique du raltégravir chez les patients pré-traités, des éruptions cutanées ont été plus fréquemment observées avec les associations contenant du darunavir/ritonavir + raltégravir qu'avec les associations contenant du darunavir/ritonavir sans raltégravir ou raltégravir sans darunavir/ritonavir, quel que soit le lien de causalité établi avec le médicament. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au traitement sont survenues à des fréquences similaires. Les fréquences des éruptions cutanées ajustées à la durée d'exposition ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patient-années (PA) quel que soit le lien de causalité établi ; et respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA pour les éruptions liées au traitement. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

#### *Troubles musculo-squelettiques*

Une augmentation des taux de CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de protéase, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

#### *Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après

l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Saignement chez les patients hémophiles*

Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés chez des patients hémophiles recevant des inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi dans la population pédiatrique est basée sur l'analyse à 48 semaines des données de sécurité d'emploi issues de trois études de phase II. Les populations de patients suivantes ont été évaluées (voir rubrique 5.1) :

- 80 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu des comprimés de darunavir avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 21 enfants âgés de 3 à < 6 ans et pesant de 10 kg à < 20 kg (dont 16 pesant de 15 kg à < 20 kg), infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu la suspension buvable de darunavir avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 12 enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, infectés par le VIH-1 et naïfs d'ARV, qui ont reçu des comprimés de darunavir avec du ritonavir à faible dose une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

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

#### Autres populations particulières

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

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V\*.

## **4.9 Surdosage**

L'expérience de surdosage aigu chez l'homme avec du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de darunavir sous forme de solution buvable seul et jusqu'à 1 600 mg de darunavir en comprimé associé au ritonavir ont été administrées à des volontaires sains sans effet symptomatique délétère.

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage au darunavir. Le traitement du surdosage par du darunavir comporte des mesures générales de surveillance, telles qu'une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Le darunavir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour une élimination significative de la substance active.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase Code ATC : J05AE10.

#### Mécanisme d'action

Le darunavir est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1

( $K_D$  de  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines encodées Gag-Pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, empêchant ainsi la formation de particules virales matures et infectieuses.

#### Activité antivirale *in vitro*

Le darunavir est actif contre les souches de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1, ainsi que des souches de laboratoire de VIH-2 dans des modèles d'infection aiguë de lignées lymphocytaires T, de cellules mononucléées sanguines périphériques humaines et de monocytes/macrophages humains, avec des concentrations efficaces à 50% ( $CE_{50}$ ) médianes comprises entre 1,2 et 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/ml). Le darunavir a démontré une activité antivirale *in vitro* sur un large éventail d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O avec des valeurs de  $CE_{50}$  comprises entre < 0,1 et 4,3 nM.

Ces valeurs de  $CE_{50}$  sont bien inférieures à la zone de concentration cellulaire toxique à 50% qui est de 87  $\mu$ M à > 100  $\mu$ M.

#### Résistance

La sélection *in vitro* de virus résistant au darunavir à partir du virus VIH-1 de type sauvage a été longue (> 3 ans). Les virus sélectionnés ne parvenaient pas à se développer en présence de concentrations en darunavir supérieures à 400 nM. Les virus sélectionnés dans ces conditions et montrant une diminution de la sensibilité au darunavir (intervalle : de 23 à 50 fois) avaient 2 à 4 substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. La diminution de la sensibilité au darunavir des virus émergents de cette sélection ne peut pas être expliquée par l'émergence de ces mutations de la protéase.

Les données issues des études cliniques réalisées chez les patients pré-traités par des ARV (étude *TITAN* et l'analyse compilée des études *POWER* 1, 2 et 3 et les études *DUET* 1 et 2) ont montré que la réponse virologique au darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir était diminuée lorsque 3 mutations ou plus parmi les mutations associées à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V et L89V) étaient présentes à l'inclusion ou apparaissaient pendant le traitement.

Une augmentation du facteur multiplicatif de la  $CE_{50}$  (fold change ou FC) du darunavir à l'inclusion a été associée à une diminution de la réponse virologique. Les limites minimales de 10 et maximale de 40 ont été identifiées comme seuils de sensibilité clinique. Des isolats avec un  $FC \leq 10$  à l'inclusion sont sensibles, des isolats avec un  $FC > 10$  à 40 ont une sensibilité diminuée, des isolats avec un  $FC > 40$  sont résistants (voir Données cliniques).

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

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

Le tableau ci-dessous montre le développement de mutations de la protéase du VIH-1 et la perte de sensibilité aux IP chez les patients en échec virologique au cours des études *ARTEMIS*, *ODIN* et *TITAN*.

**Tableau 5. Développement de mutations de la protéase du VIH-1 et la perte de sensibilité aux IP chez les patients en échec virologique au cours des études *ARTEMIS*, *ODIN* et *TITAN*.**

	ARTEMIS	ODIN	TITAN
--	---------	------	-------



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

<sup>a</sup> algorithme TLOVR excluant les échecs non virologiques basé sur l'ARN VIH-1 < 50 copies/ml, excepté pour TITAN (ARN VIH-1 < 400 copies/ml)

<sup>b</sup> listes IAS-USA

#### Résistance croisée

Pour 90% de 3 309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir le facteur multiplicatif de la CE<sub>50</sub> (fold change ou FC) du darunavir était inférieur à 10, ceci montrant que les virus résistants à la plupart des inhibiteurs de protéase restent sensibles au darunavir.

Chez les patients en échec virologique dans l'étude *ARTEMIS*, aucune résistance croisée avec d'autres IP n'a été observée.

#### Données cliniques

##### *Patients adultes*

Pour les résultats des études cliniques chez les patients adultes naïfs d'ARV, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 400 mg et 800 mg comprimés.

*Efficacité du darunavir 600 mg deux fois par jour co-administré avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour chez des patients pré-traités par des ARV*

La démonstration de l'efficacité du darunavir co-administré avec le ritonavir (600/100 mg deux fois par jour) chez les patients pré-traités par des ARV repose sur l'analyse des données à 96 semaines de l'étude de phase III TITAN chez des patients pré-traités par des ARV naïfs de lopinavir, sur l'analyse à 48 semaines de l'étude de phase III ODIN chez des patients pré-traités par des ARV sans mutation associée à une résistance au darunavir et sur l'analyse des données à 96 semaines des études de phase IIb POWER 1 et 2 chez les patients pré-traités par des ARV avec un haut niveau de résistance aux IP.

**TITAN** est une étude randomisée, contrôlée, en ouvert de phase III comparant le darunavir co-administré avec le ritonavir (600/100 mg deux fois par jour) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 pré-traités par des ARV, naïfs de lopinavir. Les deux groupes ont reçu un traitement de fond optimisé (TO) comportant au moins 2 antirétroviraux (INTI avec ou sans INNTI).

Le tableau ci-dessous présente l'analyse des données d'efficacité à 48 semaines de l'étude TITAN.

**Tableau 6. Analyse des données d'efficacité à 48 semaines de l'étude TITAN**

TITAN			
Résultats	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TO N=298	Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg deux fois par jour + TO N=297	Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Variation médiane du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup>Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>b</sup>Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse

<sup>c</sup>NC=F

A la semaine 48 la non-infériorité de la réponse virologique au traitement par du darunavir/ritonavir, définie par le pourcentage de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 400 et < 50 copies/ml, a été démontrée (delta de non-infériorité pré-défini de 12%) dans les deux populations ITT et PP. Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse des données à 96 semaines de traitement de l'étude TITAN, avec 60,4% des patients dans le bras darunavir/ritonavir avec ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 96 comparé à 55,2% dans le bras lopinavir/ritonavir [différence : 5,2%, 95% IC (-2,8; 13,1)].

**ODIN** est une étude de phase III randomisée, en ouvert comparant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 pré-traités par des ARV qui, à l'inclusion, ne présentaient aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) au test de résistance génotypique et avaient un taux d'ARN du VIH-1 > 1 000 copies/ml. L'analyse d'efficacité est basée sur les données à 48 semaines de traitement (voir tableau ci-dessous). Les deux groupes ont utilisé un traitement de fond optimisé (TO) avec ≥ 2 INTI.

**Tableau 7. Analyse d'efficacité de l'étude ODIN**

ODIN
------

<i>Résultats</i>	Darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TO N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TO N=296	Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Avec ARN du VIH-1 à l'inclusion (copies/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Avec taux de CD4+ à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> cellules/L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Avec une souche VIH-1 Type B Type AE Type C Autre <sup>c</sup>	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0 ; 12,6) -6,1% (-2,6 ; 13,7) -28,2% (-51,0 ; -5,3)
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup>Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>b</sup>Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse

<sup>c</sup>Souches A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF et CRF06\_CPX

<sup>d</sup>Différence entre les moyennes

<sup>e</sup>Analyses avec données recueillies à la dernière observation (Last Observation Carried Forward imputation)

A 48 semaines, la non-infériorité de la réponse virologique, définie par le pourcentage de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml, du traitement par du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour comparé à du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour a été démontrée (delta de non-infériorité pré-défini de 12%) dans les deux populations ITT et PP.

Le darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour ne doit pas être utilisé chez les patients pré-traités par des ARV présentant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir ou avec un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 100 000 copies/ml ou un taux de CD4+ < 100 cellules x10<sup>6</sup>/L (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées.

**POWER 1** et **POWER 2** sont des études randomisées, contrôlées comparant du darunavir co-administré avec le ritonavir (600/100 mg deux fois par jour) au groupe contrôle recevant un/des IP(s) sélectionné(s) par l'investigateur chez des patients infectés par le VIH-1 ayant échoué précédemment à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase. Un TO comportant au moins 2 INTI avec ou sans enfuvirtide (ENF) a été utilisé dans les deux études.

Le tableau ci-dessous présente les analyses à la 48ème semaine et à la 96ème semaine des données d'efficacité issues des études POWER 1 et POWER 2 compilées.

**Tableau 8. Données POWER 1 et POWER 2 compilées**

Semaine 48				Semaine 96		
Résultats	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour n=131	Contrôle n=124	Différence entre les traitements	Darunavir / ritonavir 600/100 mg deux fois par jour n=131	Contrôle n=124	Différence entre les traitements
ARN du VIH < 50 copies/ml <sup>c</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%;44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>b</sup>Analyses avec données recueillies à la dernière observation (Last Observation Carried Forward)

<sup>c</sup>Intervalle de confiance à 95%

L'analyse des données après 96 semaines de traitement dans les études POWER a démontré le maintien de l'efficacité antirétrovirale et du bénéfice immunologique.

Parmi les 59 patients qui ont répondu avec une suppression complète de la charge virale (< 50 copies/ml) à la semaine 48, 47 patients (80% des répondeurs à la semaine 48) étaient encore répondeurs à la semaine 96.

#### *Génotype ou phénotype à l'inclusion et réponse virologique*

Il a été montré que le génotype à l'inclusion et le FC du darunavir (changement de sensibilité par rapport à la référence) sont des facteurs prédictifs de la réponse virologique.

**Tableau 9. Proportion (%) de patients avec une réponse (ARN VIH-1 < 50 copies/ml à 24 semaines) au darunavir co-administré avec du ritonavir (600/100 mg, deux fois par jour) en fonction du génotype à l'inclusion<sup>a</sup>, du FC du darunavir à l'inclusion et de l'utilisation d'enfuvirtide (ENF) : Analyse sous traitement des études POWER et DUET.**

Réponse (ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 24) %, n/N	Nombre de mutations à l'inclusion <sup>a</sup>				FC DRV à l'inclusion <sup>b</sup>			
	Réponse globale	0-2	3	≥ 4	Réponse globale	≤ 10	10-40	> 40
Tous les patients	45% 455/1 014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1 014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patients ne recevant pas/réutilisant ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94

Patients recevant pour la première fois ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24
--	----------------	----------------	--------------	--------------	----------------	----------------	--------------	-------------

<sup>a</sup>Nombre de mutations parmi la liste des mutations associées à une diminution de la réponse à darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V)

<sup>b</sup>fold change de CE50

<sup>c</sup>“Patients ne recevant pas/réutilisant ENF” : patients qui n’ont pas utilisé ENF ou qui ont utilisé ENF mais pas pour la première fois

<sup>d</sup>“Patients recevant pour la première fois ENF” : patients qui ont utilisé ENF pour la première fois

### Population pédiatrique

Pour les résultats d’étude clinique chez les adolescents naïfs d’ARV âgés de 12 à 17 ans, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de Darunavir Krka 400 mg et 800 mg comprimés.

*Population pédiatrique pré-traitée par des ARV âgée de 6 ans à < 18 ans et pesant au moins 20 kg*  
**DELPHI** est une étude en ouvert de phase II évaluant la pharmacocinétique, la tolérance, la sécurité d’emploi et l’efficacité du darunavir associé au ritonavir à faible dose chez 80 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV. Ces patients ont reçu du darunavir/ritonavir deux fois par jour en association avec d’autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques en fonction du poids). La réponse virologique a été définie comme une diminution de la charge virale plasmatique de l’ARN du VIH-1 d’au moins 1,0 log<sub>10</sub> par rapport à l’inclusion.

Dans l’étude, les patients qui présentaient un risque d’arrêt du traitement en raison d’une intolérance au ritonavir en solution buvable (comme une aversion pour le goût) ont été autorisés à changer pour la forme capsule molle. Sur les 44 patients ayant pris la solution buvable de ritonavir, 27 ont changé pour la forme capsule molle à 100 mg et ont dépassé la posologie du ritonavir basée sur le poids corporel sans modification de la tolérance observée.

**Tableau 10. Résultats à la semaine 48 de l’étude DELPHI**

Résultats à la semaine 48	Darunavir/ritonavir N=80
ARN VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l’inclusion <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Imputations selon l’algorithme TLOVR.

<sup>b</sup> Analyse dans laquelle les patients qui ne terminent pas l’étude sont considérés comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément sont imputés d’un écart = 0.

Selon l’algorithme TLOVR excluant les échecs non virologiques, 24 (30,0%) des patients ont été en échec virologique dont 17 (21,3%) après rebond et 7 (8,8%) non répondeurs.

### *Population pédiatrique pré-traitée par des ARV âgée de 3 ans à < 6 ans*

La pharmacocinétique, la sécurité d’emploi, la tolérance et l’efficacité du darunavir/ritonavir deux fois par jour associé à d’autres médicaments antirétroviraux ont été évaluées chez 21 enfants âgés de 3 à < 6 ans et pesant de 10 kg à < 20 kg infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV dans l’étude de phase II **ARIEL**, en ouvert. Ces patients ont reçu une posologie variable en fonction du poids et en deux prises par jour, les patients pesant 10 kg à < 15 kg ont reçu darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg deux fois par jour et les patients pesant de 15 kg à < 20 kg ont reçu darunavir/ritonavir 375/50 mg deux fois par jour. A la 48<sup>e</sup> semaine, la réponse virologique, définie comme le

pourcentage de patients ayant une charge virale plasmatique confirmée < 50 copies/ml d'ARN VIH-1, a été évaluée chez 16 enfants pesant de 15 kg à < 20 kg et 5 enfants pesant de 10 kg à < 15 kg recevant du darunavir/ritonavir en association à d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de posologie en fonction du poids corporel).

**Tableau 11. Résultats à la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude ARIEL**

Résultats à la 48 <sup>e</sup> semaine	Darunavir/ritonavir	
	10 kg à < 15 kg N=5	15 kg à < 20 kg N=16
ARN VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Variation du pourcentage de CD4+ par rapport à l'inclusion <sup>b</sup>	4	4
Variation médiane du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup>Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>b</sup>NC=F

Les données d'efficacité disponibles dans la population pédiatrique de poids inférieur à 15 kg sont limitées et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### *Grossesse et période post-partum*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg deux fois par jour ou 800/100 mg une fois par jour) en association avec un traitement de fond a été évalué dans une étude clinique chez 36 femmes enceintes (18 dans chaque bras) pendant les deuxième et troisième trimestres et pendant la période post-partum. La réponse virologique a été préservée durant la période de l'étude dans les deux bras. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'est survenue chez les nouveau-nés des 31 patientes qui sont restées sous traitement antirétroviral jusqu'à l'accouchement. Aucune nouvelle donnée de tolérance cliniquement pertinente n'a été identifiée par rapport au profil de sécurité connu du darunavir/ritonavir chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques de darunavir, co-administré avec le ritonavir, ont été évaluées à la fois chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH-1. L'exposition au darunavir a été plus importante chez les patients VIH-1 positifs que chez les sujets sains.

L'augmentation de l'exposition au darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 par rapport aux sujets sains peut s'expliquer par les plus fortes concentrations en  $\alpha_1$ -glycoprotéine acide (GPA) chez les patients infectés par le VIH-1, conduisant à une plus forte liaison du darunavir à la protéine plasmatique GPA et, par conséquent, à des concentrations plasmatiques plus élevées.

Le darunavir est métabolisé principalement par le CYP3A. Le ritonavir inhibe le CYP3A et entraîne par conséquent une augmentation importante des concentrations plasmatiques de darunavir.

### Absorption

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

La biodisponibilité absolue par voie orale d'une dose unique de 600 mg de darunavir administré seul était d'environ 37% et elle a augmenté jusqu'à environ 82% en cas de co-administration avec le ritonavir 100 mg deux fois par jour. L'effet potentialisateur de la pharmacocinétique par le ritonavir se

traduit par une augmentation de l'exposition systémique du darunavir d'environ 14 fois quand une dose unique de 600 mg de darunavir est donnée par voie orale en association avec le ritonavir à 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Lorsqu'il est administré sans nourriture, la biodisponibilité relative du darunavir associé à une faible dose de ritonavir est 30% inférieure à celle d'une administration avec de la nourriture. Par conséquent, les comprimés de darunavir doivent être pris avec du ritonavir et en présence de nourriture.

L'exposition au darunavir n'est pas influencée par le type d'aliments.

### Distribution

Le darunavir est lié à environ 95% aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide.

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

### Biotransformation

Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le darunavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le darunavir est métabolisé de façon importante par le système enzymatique du cytochrome au niveau hépatique et presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. Une étude chez le volontaire sain avec du darunavir marqué au  $^{14}\text{C}$  a montré que la majorité de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de darunavir associé au ritonavir était due à la substance active mère. Au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir ont été identifiés chez l'homme ; tous ont montré une activité au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir sur le virus VIH de type sauvage.

### Élimination

Après une dose de 400/100 mg de  $^{14}\text{C}$ -darunavir associé au ritonavir, environ 79,5% et 13,9% de la dose de  $^{14}\text{C}$ -darunavir administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Le darunavir inchangé n'a été retrouvé qu'à environ 41,2% et 7,7% de la dose administrée respectivement dans les fèces et dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir a été d'environ 15 heures lorsqu'il était associé au ritonavir.

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

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

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

Les données pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir en deux prises par jour chez 14 enfants pré-traités, âgés de 3 à < 6 ans et pesant au moins 15 kg à < 20 kg, ont montré que des doses déterminées en fonction du poids ont entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Les données pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir en une prise par jour chez 12 enfants et adolescents naïfs d'ARV, âgés de 12 ans à < 18 ans et pesant au moins 40 kg, ont

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

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

Les données pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir en une prise par jour chez 10 enfants pré-traités, âgés de 3 à < 6 ans et pesant au moins 14 kg à < 20 kg, ont montré que les doses déterminées en fonction du poids entraînent une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). De plus, les simulations et modélisations pharmacocinétiques d'expositions au darunavir réalisées chez les enfants et adolescents âgés de 3 à < 18 ans ont confirmé que les expositions au darunavir sont similaires à celles observées dans les études cliniques. Ces études ont permis d'identifier les doses de darunavir/ritonavir en une prise par jour à utiliser en fonction du poids chez les enfants et adolescents pesant au moins 15 kg qui sont naïfs d'ARV ou pré-traités, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAMs) \* et ayant un taux d'ARN du VIH-1

plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/L (voir rubrique 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V

#### *Personnes âgées*

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

#### *Sexe*

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

#### *Insuffisance rénale*

Les résultats d'une étude du bilan massique avec le  $^{14}\text{C}$ -darunavir associé au ritonavir ont montré qu'environ 7,7% de la dose de darunavir administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Grossesse et période post-partum*



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

**Tableau 12. Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum**

Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	Deuxième trimestre de grossesse (n=12) <sup>a</sup>	Troisième trimestre de grossesse (n=12)	Période post-partum (6-12 semaines) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
ASC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

<sup>a</sup>n=11 pour l'ASC<sub>12h</sub>

**Tableau 13. Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum**

Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	Deuxième trimestre de grossesse (n=17)	Troisième trimestre de grossesse (n=15)	Période post-partum (6-12 semaines) (n=16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
ASC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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

Chez les femmes recevant du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> en darunavir total étaient respectivement 33%, 31% et 30% plus basses par rapport à la période post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> en darunavir total étaient respectivement 29%, 32% et 50% plus basses par rapport à la période post-partum.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

Dans les études de toxicologie à dose répétée menées chez la souris, le rat et le chien, les effets du traitement par darunavir ont été limités. Chez le rongeur, les organes cibles identifiés ont été le

système hématopoïétique, le système de la coagulation sanguine, le foie et la thyroïde. Une diminution variable mais limitée des paramètres liés aux globules rouges a été observée ainsi qu'une augmentation du temps de thromboplastine partielle activée.

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

Dans une étude menée chez le rat, le nombre de corps lutéaux et d'implantations a diminué en présence de maternotoxicité. En dehors de ces effets, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec des doses de darunavir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et des niveaux d'exposition inférieurs (ASC diminuée de 0,5 fois) à ceux observés à la dose recommandée chez l'homme. Jusqu'à des doses similaires, il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le darunavir administré seul chez le rat et le lapin ni chez la souris traitée en association avec le ritonavir. Les niveaux d'exposition étaient plus bas que ceux observés à la dose recommandée chez l'homme. Dans une étude de développement pré et postnatal chez le rat, le darunavir administré avec ou sans ritonavir a entraîné une diminution transitoire de la prise de poids de la progéniture pendant la période de pré-sevrage et un faible retard dans l'ouverture des yeux et des oreilles. Le darunavir associé au ritonavir a entraîné une diminution du nombre des rats nouveau-nés qui ont montré une réaction d'alarme au 15<sup>ème</sup> jour de l'allaitement et a entraîné une diminution de la survie des nouveau-nés pendant l'allaitement. Ces effets peuvent être secondaires à l'exposition des petits à la substance active via le lait et/ou une toxicité maternelle. Après le sevrage, aucune fonction n'a été modifiée par le darunavir administré seul ou en association avec le ritonavir. Chez les jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, une augmentation de la mortalité a été observée, avec des convulsions chez certains animaux. Entre l'âge de 5 et 11 jours, l'exposition dans le plasma, le foie et le cerveau était considérablement plus élevée que chez les rats adultes après des doses comparables en mg/kg. Après l'âge de 23 jours, l'exposition était comparable à celle des rats adultes. L'augmentation de l'exposition était probablement due, au moins en partie, à l'immaturité des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments chez les jeunes animaux. Aucune mortalité liée au traitement n'a été notée chez les jeunes rats ayant reçu la dose de 1 000 mg/kg de darunavir (dose unique) à l'âge de 26 jours ou la dose de 500 mg/kg (dose répétée) entre l'âge de 23 et 50 jours ; et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez les rats adultes.

Compte-tenu des incertitudes concernant le niveau de développement de la barrière hématoencéphalique et des enzymes hépatiques chez l'Homme, le darunavir associé au ritonavir à faible dose ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

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

Après 2 ans d'administration de darunavir à des niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à ceux observés chez l'homme, des perturbations au niveau rénal ont été observées chez la souris (néphrose) et le rat (néphropathie chronique progressive).

Le darunavir ne s'est pas avéré être mutagène ou génotoxique au vu d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* incluant le test bactérien de mutation inverse (Ames), le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains et le test du micronucleus *in vivo* chez la souris.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Hydroxypropylcellulose  
Silice colloïdale anhydre  
Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre)  
Stéarate de magnésium (E470b)

*Enrobage du comprimé :*

Alcool polyvinylique  
Macrogol  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer, jaune (E172)  
Oxyde de fer, rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

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

Gardez le flacon bien fermé afin de protéger de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Flacon (PEHD) avec un bouchon sécurité-enfant en polypropylène (PP) avec un dessiccant :

- 30 comprimés : 1 flacon de 30 comprimés pelliculés,
- 60 comprimés : 2 flacons de 30 comprimés pelliculés,
- 90 comprimés : 3 flacons de 30 comprimés pelliculés,
- 180 comprimés : 6 flacons de 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

30 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/005

60 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/006

90 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/007

180 comprimés pelliculés : EU/1/17/1249/008

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

Date de première autorisation : 29 janvier 2018.

Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovénie

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Carton**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 400 mg comprimés pelliculés

darunavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de darunavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

60 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

180 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Gardez la bouteille bien fermée afin de protéger de l'humidité.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenie

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

EU/1/17/1249/001 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/002 60 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/003 90 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/004 180 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Darunavir Krka 400 mg

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

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ÉTIQUETTE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 400 mg comprimés pelliculés

darunavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de darunavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Gardez la bouteille bien fermée afin de protéger de l'humidité.

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

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

KRKA

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

EU/1/17/1249/001 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/002 60 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/003 90 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/004 180 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Carton**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 600 mg comprimés pelliculés

darunavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de darunavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

60 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

180 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Gardez la bouteille bien fermée afin de protéger de l'humidité.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenie

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

EU/1/17/1249/005 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/006 60 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/007 90 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/008 180 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Darunavir Krka 600 mg

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

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 600 mg comprimés pelliculés

darunavir

## **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de darunavir.

## **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

## **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

## **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

## **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

## **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Gardez la bouteille bien fermée afin de protéger de l'humidité.

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

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

<b>MARCHÉ</b>
---------------

KRKA

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/17/1249/005 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/006 60 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/007 90 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/008 180 comprimés pelliculés

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Carton**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 800 mg comprimés pelliculés

darunavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Gardez la bouteille bien fermée afin de protéger de l'humidité.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenie

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

EU/1/17/1249/009 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1249/010 90 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Darunavir Krka 800 mg

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

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ÉTIQUETTE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Darunavir Krka 800 mg comprimés pelliculés

darunavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Gardez la bouteille bien fermée afin de protéger de l'humidité.

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

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

KRKA

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

EU/1/17/1249/009 30 comprimés pelliculés

EU/1/17/1249/010 90 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

## **B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Darunavir Krka 400 mg comprimés pelliculés** **Darunavir Krka 800 mg comprimés pelliculés** darunavir

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

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

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

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

#### **1. Qu'est-ce que Darunavir Krka et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Darunavir Krka ?**

Darunavir Krka contient la substance active darunavir. Darunavir Krka est un médicament antirétroviral utilisé dans le traitement de l'infection par le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH). Il appartient à la classe des médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Darunavir Krka agit en diminuant la quantité de VIH dans votre corps. Ceci améliorera votre système immunitaire et diminuera le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

##### **Dans quel cas est-il utilisé ?**

Le Darunavir Krka 400 et 800 milligrammes comprimé est utilisé pour traiter les adultes et les enfants (à partir de l'âge de 3 ans, pesant au moins 40 kilogrammes) infectés par le VIH et

- qui n'ont encore jamais utilisé d'autres médicaments antirétroviraux.
- chez certains patients qui ont déjà utilisé des médicaments antirétroviraux (ceci sera déterminé par votre médecin).

Darunavir Krka doit être pris en association avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments anti-VIH. Votre médecin vous prescrira l'association médicamenteuse qui vous est la plus adaptée.

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

##### **Ne prenez jamais Darunavir Krka**

- si vous êtes **allergique** au darunavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des **troubles hépatiques sévères**. Demandez à votre médecin si vous n'êtes pas sûr de la gravité de votre maladie hépatique. Des examens complémentaires peuvent être nécessaires.

##### **Ne pas associer Darunavir Krka avec l'un des médicaments suivants**

Si vous prenez un de ces médicaments, demandez à votre médecin de vous prescrire un autre médicament.

Médicament	Indication du médicament
<i>Avanafil</i>	pour traiter les troubles de l'érection
<i>Astémizole ou terfénadine</i>	pour traiter les symptômes allergiques
<i>Triazolam et midazolam par voie orale (par la bouche)</i>	pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété
<i>Cisapride</i>	pour traiter des problèmes d'estomac
<i>Colchicine (si vous avez une maladie rénale et/ou une maladie du foie)</i>	pour traiter la goutte ou fièvre méditerranéenne familiale
<i>Lurasidone, pimozide, quétiapine ou sertindole</i>	pour traiter des troubles psychiatriques
<i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle tels que ergotamine, dihydroergotamine, ergométrine et méthylergonovine</i>	pour traiter des céphalées migraineuses
<i>Amiodarone, bépridil, dronédarone, ivabradine, quinidine, ranolazine</i>	pour traiter certains troubles cardiaques, par exemple, les rythmes cardiaques anormaux
<i>Lovastatine, simvastatine et lomitapide</i>	pour abaisser les taux de cholestérol
<i>Rifampicine</i>	pour traiter certaines infections telles que la tuberculose
<i>L'association lopinavir/ritonavir</i>	ce médicament anti-VIH appartient à la même classe que Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	pour traiter l'infection hépatite C
<i>Alfuzosine</i>	pour traiter l'hypertrophie de la prostate
<i>Sildénafil</i>	pour traiter l'hypertension au niveau de la circulation pulmonaire
<i>Ticagrelor</i>	pour empêcher l'agrégation des plaquettes dans le traitement des patients avec des antécédents de crise cardiaque
<i>Naloxegol</i>	pour traiter la constipation induite par les opioïdes
<i>Dapoxétine</i>	pour traiter l'éjaculation précoce
<i>Dompéridone</i>	pour traiter les nausées et vomissements

Ne pas associer Darunavir Krka avec des produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Darunavir Krka.

Darunavir Krka ne guérit pas l'infection par le VIH.

Les patients traités par Darunavir Krka peuvent encore développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez être suivi(e) régulièrement par votre médecin.

Les patients traités par Darunavir Krka peuvent développer une éruption cutanée. De façon peu fréquente cette éruption cutanée peut évoluer de façon sévère ou mettre potentiellement votre vie en danger. En cas d'apparition d'une éruption cutanée, veuillez contacter votre médecin.

Chez les patients traités par Darunavir Krka et le raltégravir (contre l'infection par le VIH), des éruptions cutanées (généralement légères ou modérées) peuvent survenir plus fréquemment que chez les patients recevant chaque médicament séparément.

## Parlez de votre situation avec votre médecin AVANT et PENDANT votre traitement

Vérifiez les points suivants et informez votre médecin si l'un d'entre eux vous concerne.

- Signalez à votre médecin toute **maladie du foie** que vous auriez pu avoir par le passé, y compris une infection hépatite B ou C. Votre médecin pourra évaluer la gravité de votre maladie du foie avant de décider si vous pouvez prendre Darunavir Krka.
- Si vous avez du **diabète**, signalez-le à votre médecin. Darunavir Krka est susceptible d'augmenter les taux de sucre dans le sang.
- Prévenez immédiatement votre médecin dès que vous ressentez un **symptôme d'infection** (par exemple ganglions lymphatiques gonflés et fièvre). Chez certains patients ayant un stade avancé d'infection par le VIH ainsi que des antécédents d'infection opportuniste, des signes et des symptômes d'inflammation provenant d'infections précédentes peuvent survenir peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant de combattre les infections qui pourraient avoir été présentes sans symptôme évident.
- En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- Si vous êtes **hémophile**, signalez-le à votre médecin. Darunavir Krka est susceptible d'augmenter le risque de saignement.
- Prévenez votre médecin si vous êtes **allergique aux sulfamides** (par exemple, les médicaments utilisés pour traiter certaines infections).
- Prévenez votre médecin si vous constatez des **problèmes musculo-squelettiques**. Certains patients qui prennent une association de traitements antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux due à la perte de la vascularisation de l'os). La durée des traitements antirétroviraux associés, l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé sont, parmi d'autres, des facteurs de risques du développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont des raideurs articulaires, des gênes et douleurs (particulièrement de la hanche, des genoux et des épaules) et des mouvements difficiles. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

## Personnes âgées

Darunavir Krka a été utilisé chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus. Si vous appartenez à cette tranche d'âge, veuillez discuter avec votre médecin sur la possibilité d'utiliser Darunavir Krka.

## Enfants et adolescents

Darunavir Krka 400 ou 800 mg milligrammes comprimé ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans ou pesant moins de 40 kilogrammes.

## Autres médicaments et Darunavir Krka

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Il y a des médicaments que **vous ne devez pas associer** à Darunavir Krka. Ils sont mentionnés ci-dessus sous le titre « **Ne pas associer Darunavir Krka avec l'un des médicaments suivants** : ».

Dans la plupart des cas, Darunavir Krka peut être associé aux médicaments anti-VIH appartenant à



une autre classe [par exemple, les INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), les INNTI (inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse), les antagonistes du CCR5 et les IF (inhibiteurs de fusion)]. Darunavir Krka associé au cobicistat ou ritonavir n'a pas été testé avec tous les IP (inhibiteurs de la protéase) et ne doit pas être utilisé avec les autres IP du VIH. Dans certains cas, il peut être nécessaire de modifier la posologie des autres médicaments. C'est pourquoi, vous devez toujours informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH et suivre attentivement les recommandations de votre médecin sur les médicaments qui peuvent être associés.

Les effets de Darunavir Krka pourraient être diminués si vous prenez l'un des médicaments suivants. Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Phénobarbital, phénytoïne* (pour prévenir les crises d'épilepsie)
- *Dexaméthasone* (corticostéroïde)
- *Efavirenz* (infection VIH)
- *Rifapentine, rifabutine* (médicaments pour traiter certaines infections comme la tuberculose)
- *Saquinavir* (infection VIH).

Les effets d'autres médicaments peuvent également être modifiés si vous prenez Darunavir Krka et votre médecin pourrait vouloir faire des examens sanguins supplémentaires.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvédilol, félodipine, flécaïnide, lidocaïne, métoprolol, mexilétine, nifédipine, nicardipine, propafénone, timolol, vérapamil* (contre les maladies cardiaques), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s).
- *Apixaban, dabigatran éxexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (pour diminuer les caillots dans le sang), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables pouvant être altéré(s).
- Des contraceptifs hormonaux à base d'œstrogènes et des traitements hormonaux de substitution. Darunavir Krka est susceptible de diminuer leur efficacité. Quand ils sont utilisés pour la contraception, d'autres méthodes contraceptives non hormonales sont recommandées.
- *Éthinylestradiol/drospirénone*. Darunavir Krka pourrait augmenter le risque d'élévation du taux de potassium par la drospirénone.
- *Atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine* (pour diminuer les taux de cholestérol). Le risque de lésion musculaire peut augmenter. Votre médecin évaluera quel traitement abaissant le cholestérol est le plus adapté à votre situation.
- *Clarithromycine* (antibiotique)
- *Ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus* (pour inhiber votre système immunitaire), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s).
- *Des corticostéroïdes y compris la bétaméthasone, le budésonide, la fluticasone, la mométasone, la prednisolone, la triamcinolone*. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les allergies, l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin, les affections inflammatoires de la peau, des yeux, des articulations et des muscles, ainsi que d'autres affections inflammatoires. Ces médicaments sont généralement pris par voie orale, inhalés, injectés ou appliqués sur la peau. Si d'autres options ne peuvent pas être utilisées, ce médicament ne peut être utilisé qu'après une évaluation médicale et sous étroite surveillance par votre médecin afin de détecter d'éventuels effets secondaires des corticostéroïdes.
- *Buprénorphine/naloxone* (traitements de substitution des pharmacodépendances aux opioïdes)
- *Salmétérol* (médicament pour traiter l'asthme)
- *Artéméter/luméfantrine* (une association de médicaments pour traiter le paludisme)
- *Dasatinib, évérolimus, irinotécan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (pour traiter le cancer)
- *Sildénafil, tadalafil, vardenafil* (pour les troubles de l'érection ou pour traiter une maladie cardiaque et pulmonaire appelée hypertension artérielle pulmonaire)
- *Glécaprévir/pibrentasvir* (pour traiter l'infection hépatite C)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (contre la douleur)
- *Fésotérodine, solifénacine* (pour traiter les troubles urologiques).

Votre médecin pourrait vouloir faire des examens sanguins supplémentaires et la posologie des autres médicaments peut devoir être modifiée, leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables ainsi que ceux de Darunavir Krka pouvant être modifiés quand ils sont associés. Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Dabigatran étexilate, edoxaban, warfarine* (pour réduire la coagulation du sang)
- *Alfentanil* (antidouleur puissant d'action rapide et injectable qui est utilisé pour des opérations chirurgicales)
- *Digoxine* (pour traiter certains troubles cardiaques)
- *Clarithromycine* (antibiotique)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (pour traiter les infections fongiques).  
Le *voriconazole* ne doit être pris qu'après évaluation médicale.
- *Rifabutine* (contre les infections bactériennes)
- *Sildénafil, vardénafil, tadalafil* (contre les troubles de l'érection ou l'hypertension au niveau de la circulation pulmonaire)
- *Amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline, trazodone* (pour traiter la dépression et l'anxiété)
- *Maraviroc* (pour traiter l'infection VIH)
- *Méthadone* (pour traiter la dépendance aux opiacés)
- *Carbamazépine, clonazépam* (pour prévenir les crises d'épilepsie ou traiter certains types de douleurs neurologiques)
- *Colchicine* (pour traiter la goutte ou la fièvre méditerranéenne familiale)
- *Bosentan* (pour traiter l'hypertension au niveau de la circulation pulmonaire)
- *Buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré en injectable, zolpidem* (agents sédatifs)
- *Perphénazine, rispéridone, thioridazine* (pour traiter les troubles psychiatriques)
- *Metformine* (pour traiter le diabète de type 2).

Il **ne** s'agit **pas** d'une liste exhaustive de médicaments. Informez votre médecin de **tous** les médicaments que vous prenez.

### **Darunavir Krka avec des aliments et boissons**

Voir rubrique 3 « Comment prendre Darunavir Krka ».

### **Grossesse et allaitement**

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Darunavir Krka avec ritonavir sauf indication spécifique du médecin. Les femmes enceintes ne doivent pas prendre darunavir avec cobicistat.

En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant Darunavir Krka ne doivent pas allaiter.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH car cette infection peut être transmise au bébé via le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec le médecin dès que possible.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne pas utiliser de machine ou ne pas conduire de véhicule en cas de sensation de vertige après la prise de Darunavir Krka.

## **3. Comment prendre Darunavir Krka**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de cette notice ou les indications de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Même si vous vous sentez mieux, vous ne devez pas arrêter Darunavir Krka et le ritonavir sans en parler à votre médecin.

Une fois le traitement initié, la posologie ou la forme pharmaceutique utilisées ne doivent pas être modifiées et le traitement ne doit pas être arrêté sans instruction du médecin.

Les comprimés de Darunavir Krka 400 et 800 milligrammes ne doivent être utilisés que pour obtenir la posologie de 800 milligrammes une fois par jour.

Ce médicament est disponible uniquement en comprimés pelliculés et ne convient donc pas aux patients qui ne peuvent pas avaler des comprimés intacts, comme les jeunes enfants. Pour une utilisation chez ces patients, des formulations plus appropriées contenant du darunavir peuvent être disponibles.

**Dose chez les adultes n'ayant encore jamais pris de médicaments antirétroviraux (demandez à votre médecin)**

La dose habituelle de Darunavir Krka est de 800 milligrammes (2 comprimés de Darunavir Krka 400 milligrammes ou 1 comprimé contenant 800 milligrammes de Darunavir Krka) une fois par jour. Vous devez prendre Darunavir Krka tous les jours et toujours en association avec 100 milligrammes de ritonavir avec de la nourriture. Darunavir Krka ne peut agir correctement sans ritonavir et sans nourriture. Vous devez avoir pris un repas ou une collation 30 minutes avant de prendre Darunavir Krka et le ritonavir. Le type de nourriture n'a pas d'importance. Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre Darunavir Krka et le ritonavir sans avoir consulté votre médecin.

**Instructions pour les adultes**

- Prenez deux comprimés à 400 milligrammes en même temps ou 1 comprimé contenant 800 milligrammes, une fois par jour, tous les jours.
- Prenez toujours Darunavir Krka avec 100 milligrammes de ritonavir.
- Prenez Darunavir Krka avec de la nourriture.
- Avalez les comprimés avec une boisson telle que de l'eau ou du lait.
- Prenez vos autres médicaments antirétroviraux utilisés en association avec Darunavir Krka et le ritonavir en respectant la prescription de votre médecin.

**Dose chez les adultes ayant déjà pris des médicaments antirétroviraux (celle-ci sera déterminée par votre médecin)**

Vous aurez peut-être besoin de prendre une dose différente de Darunavir Krka qui ne peut être administrée avec les comprimés à 400 ou 800 milligrammes. D'autres dosages de Darunavir Krka sont disponibles.

La dose est soit :

- 800 milligrammes de Darunavir Krka (2 comprimés contenant 400 milligrammes de Darunavir Krka ou 1 comprimé contenant 800 milligrammes de Darunavir Krka) associés à 100 milligrammes de ritonavir une fois par jour.

OU

- 600 milligrammes de Darunavir Krka (1 comprimé contenant 600 milligrammes de Darunavir Krka) associés à 100 milligrammes de ritonavir deux fois par jour.

Demandez à votre médecin quelle est la dose adaptée à votre cas.

**Dose chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans avec du ritonavir, pesant plus de 40 kilogrammes, qui n'ont jamais pris de médicaments antirétroviraux auparavant (celle-ci sera déterminée par votre médecin)**

- La dose habituelle de Darunavir Krka est de 800 milligrammes (2 comprimés contenant 400 milligrammes de Darunavir Krka ou 1 comprimé contenant 800 milligrammes de Darunavir Krka) avec 100 milligrammes de ritonavir une fois par jour.

**Dose chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans avec du ritonavir, pesant plus de 40 kilogrammes, qui ont déjà pris des médicaments antirétroviraux (celle-ci sera déterminée par votre médecin)**

La dose est soit :

- 800 milligrammes de Darunavir Krka (2 comprimés contenant 400 milligrammes de Darunavir Krka ou 1 comprimé contenant 800 milligrammes de Darunavir Krka) associés à 100 milligrammes de ritonavir une fois par jour.

OU

- 600 milligrammes de Darunavir Krka (1 comprimé contenant 600 milligrammes de Darunavir Krka) associés à 100 milligrammes de ritonavir deux fois par jour.

Veuillez discuter avec votre médecin de la dose appropriée à votre cas.

**Instructions pour les enfants à partir de l'âge de 3 ans avec du ritonavir, pesant plus de 40 kilogrammes**

- Prenez 800 milligrammes de Darunavir Krka (2 comprimés contenant 400 milligrammes de Darunavir Krka ou 1 comprimé contenant 800 milligrammes de Darunavir Krka) en même temps, une fois par jour, tous les jours.
- Prenez toujours Darunavir Krka avec 100 milligrammes de ritonavir.
- Prenez Darunavir Krka avec de la nourriture.
- Avalez les comprimés avec une boisson telle que de l'eau ou du lait.
- Prenez vos autres médicaments du VIH utilisés en association avec Darunavir Krka et le ritonavir en respectant la prescription de votre médecin.

**Si vous avez pris plus de Darunavir Krka que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

**Si vous oubliez de prendre Darunavir Krka**

Si vous vous en rendez compte **dans les 12 heures**, vous devez prendre les comprimés immédiatement.

Prenez toujours votre médicament avec du ritonavir et de la nourriture.

Si vous vous en rendez compte **après le délai de 12 heures**, alors sautez la prise et prenez les doses suivantes comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

**Si vous vomissez après avoir pris Darunavir Krka et du ritonavir**

Si vous vomissez **dans les 4 heures** après la prise du médicament, prenez une autre dose de Darunavir Krka et de ritonavir dès que possible avec de la nourriture. Si vous vomissez **après le délai de 4 heures** après la prise du médicament, vous n'avez pas besoin de prendre une autre dose de Darunavir Krka et de ritonavir avant la prochaine prise prévue.

Contactez votre médecin **si vous avez des doutes** concernant la conduite à tenir en cas d'oubli de dose ou de vomissements.

**N'arrêtez pas de prendre Darunavir Krka sans en parler préalablement avec votre médecin**

Les médicaments anti-VIH peuvent vous aider à vous sentir mieux. Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre Darunavir Krka. Parlez-en d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces

changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Informez votre médecin si vous ressentez un des effets indésirables suivants**

Des troubles hépatiques pouvant occasionnellement être sévères ont été rapportés. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins avant que vous ne commenciez le traitement par Darunavir Krka. Si vous souffrez d'une infection hépatite B ou C chronique, votre médecin vérifiera votre bilan sanguin plus souvent car vous avez plus de risque de développer des troubles hépatiques. Discutez avec votre médecin des signes et des symptômes des troubles hépatiques. Il peut s'agir d'un jaunissement de la peau ou du blanc de vos yeux, d'urines foncées (de la couleur du thé), de selles peu colorées (défécations), de nausées, de vomissements, de perte d'appétit ou de douleur, de courbature, ou de douleur ou gêne du côté droit sous les côtes.

Des éruptions cutanées (plus fréquentes en cas d'association avec le raltégravir), des démangeaisons. L'éruption est généralement d'intensité légère à modérée. De manière plus rare, une éruption cutanée peut être également un symptôme d'une situation grave. Il est important d'en parler à votre médecin si vous présentez une éruption. Votre médecin vous conseillera sur la prise en charge de vos symptômes ou vous indiquera si Darunavir Krka doit être arrêté.

Les autres effets indésirables graves étaient un diabète (fréquent) et une inflammation du pancréas (peu fréquent).

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- diarrhée.

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- vomissements, nausées, douleur ou gonflement abdominal, dyspepsie, flatulence
- maux de tête, fatigue, sensations vertigineuses, endormissement, engourdissements, picotements ou douleurs dans les mains ou les pieds, perte de force, difficulté d'endormissement

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- douleur thoracique, modifications de l'électrocardiogramme, battements du cœur rapides,
- diminution ou modification de la sensibilité cutanée, fourmillements, trouble de l'attention, perte de mémoire, problèmes d'équilibre
- difficultés à respirer, toux, saignement du nez, irritation de la gorge
- inflammation de l'estomac ou de la bouche, brûlures d'estomac, haut le cœur, bouche sèche, gêne de l'abdomen, constipation, éructation
- insuffisance rénale, calculs rénaux, difficulté à uriner, émission d'urine fréquente ou excessive, quelquefois la nuit
- urticaire, gonflement grave de la peau et des autres tissus (le plus souvent des lèvres ou des yeux), eczéma, transpiration excessive, sueurs nocturnes, perte des cheveux, acné, peau squameuse, coloration des ongles,
- douleurs musculaires, crampes musculaires ou faiblesses, douleurs aux extrémités, ostéoporose
- ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïdienne. Ceci peut être observé au cours d'un examen sanguin.
- pression sanguine élevée, rougissement
- yeux rouges ou secs
- fièvre, gonflement des membres inférieurs dû aux liquides, malaise, irritabilité, douleur
- symptômes d'infection, herpes simplex
- troubles de l'érection, gonflement des seins
- troubles du sommeil, somnolence, dépression, anxiété, rêves anormaux, diminution de la libido.

**Effets indésirables rares** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- une réaction appelée DRESS (éruption cutanée sévère, pouvant s'accompagner d'une fièvre, d'une fatigue, d'un gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, d'une augmentation du nombre d'éosinophiles (un certain type de globules blancs), d'effets sur le foie, le rein ou le poumon
- attaque cardiaque, battements du cœur lents, palpitations
- troubles de la vue,
- frissons, sensation anormale,
- sensation de confusion ou de désorientation, troubles de l'humeur, agitation
- évanouissements, crises d'épilepsie généralisées, modification ou perte du goût,
- aphtes, vomissement de sang, inflammation des lèvres, lèvres sèches, langue chargée
- écoulement nasal
- lésions de la peau, peau sèche
- raideur des muscles ou des articulations, articulations douloureuses avec ou sans inflammation
- modifications de certaines valeurs de la numération des cellules du sang et de certaines valeurs biologiques. Celles-ci peuvent être observées au cours d'un examen sanguin et/ou urinaire. Votre médecin vous les expliquera. Les exemples sont : augmentation de certains globules blancs sanguins
- présence de cristaux de darunavir dans les reins entraînant une affection rénale

Certains effets indésirables sont typiques des médicaments anti-VIH de la même classe que Darunavir Krka. Ce sont :

- douleur musculaire, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire. Dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été rapportés comme graves.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Darunavir Krka**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Gardez le flacon bien fermé afin de protéger de l'humidité.  
Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Darunavir Krka**

- La substance active est le darunavir. Chaque comprimé pelliculé contient 400 milligrammes ou 800 milligrammes de darunavir.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre), stéarate de magnésium (E470b) dans le noyau du comprimé et alcool polyvinylique, macrogol, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172) uniquement pour les comprimés pelliculés à 400 mg, oxyde de fer rouge (E172) pour l'enrobage

du comprimé.

### **Comment se présente Darunavir Krka et contenu de l'emballage extérieur**

*Darunavir Krka 400 mg comprimés pelliculés (comprimés)*

Comprimés pelliculés (comprimés) brun jaunâtre, ovales, biconvexes, gravés avec la marque S1 sur une face. Dimension de comprimé : 17 x 8,5 mm.

*Darunavir Krka 800 mg comprimés pelliculés (comprimés)*

Comprimés pelliculés (comprimés) rouges bruns, ovales, biconvexes, gravés avec la marque S3 sur une face. Dimension de comprimé : 20 x 10 mm.

Les comprimés pelliculés de Darunavir Krka 400 mg sont disponibles en flacons contenant 30 comprimés pelliculés (1 flacon de 30 comprimés pelliculés), 60 comprimés pelliculés (2 flacons de 30 comprimés pelliculés), 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30 comprimés pelliculés) et 180 comprimés pelliculés (6 flacons de 30 comprimés pelliculés) dans une boîte.

Les comprimés pelliculés de Darunavir Krka 800 mg sont disponibles en flacons contenant 30 comprimés pelliculés (1 flacon de 30 comprimés pelliculés) et 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30 comprimés pelliculés) dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenie

### **Fabricant**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>



## Notice : Information de l'utilisateur

### Darunavir Krka 600 mg comprimés pelliculés darunavir

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Darunavir Krka et dans quels cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce que Darunavir Krka ?

Darunavir Krka contient la substance active darunavir. Darunavir Krka est un médicament antirétroviral utilisé dans le traitement de l'infection par le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH). Il appartient à la classe des médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Darunavir Krka agit en diminuant la quantité de VIH dans votre corps. Ceci améliorera votre système immunitaire et diminuera le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

##### Dans quel cas est-il utilisé ?

Le comprimé de Darunavir Krka est utilisé pour traiter les adultes et les enfants de l'âge de 3 ans, pesant au moins 15 kilogrammes qui sont infectés par le VIH et qui ont déjà utilisé d'autres médicaments antirétroviraux.

Darunavir Krka doit être pris en association avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments anti-VIH. Votre médecin vous prescrira l'association médicamenteuse qui vous est la plus adaptée.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Darunavir Krka

##### Ne prenez jamais Darunavir Krka

- si vous êtes **allergique** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des **troubles hépatiques sévères**. Demandez à votre médecin si vous n'êtes pas sûr de la gravité de votre maladie hépatique. Des examens complémentaires peuvent être nécessaires.

##### Ne pas associer Darunavir Krka avec l'un des médicaments suivants

Si vous prenez un de ces médicaments, demandez à votre médecin de vous prescrire un autre médicament.

Médicament	Indication du médicament
<i>Avanafil</i>	pour traiter les troubles de l'érection

<i>Astémizole ou terfénadine</i>	pour traiter les symptômes allergiques
<i>Triazolam et midazolam par voie orale (par la bouche)</i>	pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété
<i>Cisapride</i>	pour traiter des problèmes d'estomac
<i>Colchicine (si vous avez une maladie rénale et/ou une maladie du foie)</i>	pour traiter la goutte ou fièvre méditerranéenne familiale
<i>Lurasidone, pimozide, quétiapine ou sertindole</i>	pour traiter des troubles psychiatriques
<i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle tels que ergotamine, dihydroergotamine, ergométrine et méthylergonovine</i>	pour traiter des céphalées migraineuses
<i>Amiodarone, bépridil, dronédarone, ivabradine, quinidine, ranolazine</i>	pour traiter certains troubles cardiaques, par exemple, les rythmes cardiaques anormaux
<i>Lovastatine, simvastatine et lomitapide</i>	pour abaisser les taux de cholestérol
<i>Rifampicine</i>	pour traiter certaines infections telles que la tuberculose
<i>L'association lopinavir/ritonavir</i>	ce médicament anti-VIH appartient à la même classe que le Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	pour traiter l'infection hépatite C
<i>Alfuzosine</i>	pour traiter l'hypertrophie de la prostate
<i>Sildénafil</i>	pour traiter l'hypertension au niveau de la circulation pulmonaire
<i>Ticagrelor</i>	pour empêcher l'agrégation des plaquettes dans le traitement des patients avec des antécédents de crise cardiaque
<i>Naloxegol</i>	pour traiter la constipation induite par les opioïdes
<i>Dapoxétine</i>	pour traiter l'éjaculation précoce
<i>Dompéridone</i>	pour traiter les nausées et vomissements

Ne pas associer Darunavir Krka avec des produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Darunavir Krka.

Darunavir Krka ne guérit pas l'infection par le VIH.

Les patients traités par Darunavir Krka peuvent encore développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez être suivi(e) régulièrement par votre médecin.

Les patients traités par Darunavir Krka peuvent développer une éruption cutanée. De façon peu fréquente cette éruption cutanée peut évoluer de façon sévère ou mettre potentiellement votre vie en danger. En cas d'apparition d'une éruption cutanée, veuillez contacter votre médecin.

Chez les patients traités par Darunavir Krka et le raltégravir (contre l'infection par le VIH), des éruptions cutanées (généralement légères ou modérées) peuvent survenir plus fréquemment que chez les patients recevant chaque médicament séparément.

### **Parlez de votre situation avec votre médecin AVANT et PENDANT votre traitement**

Vérifiez les points suivants et informez votre médecin si l'un d'entre eux vous concerne.

- Signalez à votre médecin toute **maladie du foie** que vous auriez pu avoir par le passé, y

compris une infection hépatite B ou C. Votre médecin pourra évaluer la gravité de votre maladie du foie avant de décider si vous pouvez prendre Darunavir Krka.

- Si vous avez du **diabète**, signalez-le à votre médecin. Darunavir Krka est susceptible d'augmenter les taux de sucre dans le sang.
- Prévenez immédiatement votre médecin dès que vous ressentez un **symptôme d'infection** (par exemple ganglions lymphatiques gonflés et fièvre). Chez certains patients ayant un stade avancé d'infection par le VIH ainsi que des antécédents d'infection opportuniste, des signes et des symptômes d'inflammation provenant d'infections précédentes peuvent survenir peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant de combattre les infections qui pourraient avoir été présentes sans symptôme évident.
- En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- Si vous êtes **hémophile**, signalez-le à votre médecin. Darunavir Krka est susceptible d'augmenter le risque de saignement.
- Prévenez votre médecin si vous êtes **allergique aux sulfamides** (par exemple, les médicaments utilisés pour traiter certaines infections).
- Prévenez votre médecin si vous constatez des **problèmes musculo-squelettiques**. Certains patients qui prennent une association de traitements antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux due à la perte de la vascularisation de l'os). La durée des traitements antirétroviraux associés, l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé sont, parmi d'autres, des facteurs de risques du développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont des raideurs articulaires, des gênes et douleurs (particulièrement de la hanche, des genoux et des épaules) et des mouvements difficiles. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

### Personnes âgées

Darunavir Krka a été utilisé chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus. Si vous appartenez à cette tranche d'âge, veuillez discuter avec votre médecin sur la possibilité d'utiliser Darunavir Krka.

### Enfants et adolescents

Le comprimé de Darunavir Krka ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans ou pesant moins de 15 kilogrammes.

### Autres médicaments et Darunavir Krka

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Il y a des médicaments que **vous ne devez pas associer** à Darunavir Krka. Ils sont mentionnés ci-dessus sous le titre « **Ne pas associer Darunavir Krka avec l'un des médicaments suivants** : ».

Dans la plupart des cas, Darunavir Krka peut être associé aux médicaments anti-VIH appartenant à une autre classe [par exemple, les INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), les INNTI (inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse), les antagonistes du CCR5 et les IF (inhibiteurs de fusion)]. Darunavir Krka associé au ritonavir n'a pas été testé avec tous les IP (inhibiteurs de la protéase) et ne doit pas être utilisé avec les autres IP du VIH. Dans certains cas, il

peut être nécessaire de modifier la posologie des autres médicaments. C'est pourquoi, vous devez toujours informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH et suivre attentivement les recommandations de votre médecin sur les médicaments qui peuvent être associés.

Les effets de Darunavir Krka pourraient être diminués si vous prenez l'un des médicaments suivants. Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Phénobarbital, phénytoïne* (pour prévenir les crises d'épilepsie)
- *Dexaméthasone* (corticostéroïde)
- *Efavirenz* (infection VIH)
- *Rifapentine, rifabutine* (médicaments pour traiter certaines infections comme la tuberculose)
- *Saquinavir* (infection VIH).

Les effets d'autres médicaments peuvent également être modifiés si vous prenez Darunavir Krka et votre médecin pourrait vouloir faire des examens sanguins supplémentaires.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvédilol, félodipine, flécaïnide, lidocaïne, métoprolol, mexilétine, nifédipine, nicardipine, propafénone, timolol, vérapamil* (contre les maladies cardiaques), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s).
- *Apixaban, dabigatran éxilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (pour diminuer les caillots dans le sang), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables pouvant être altéré(s).
- Des contraceptifs hormonaux à base d'œstrogènes et des traitements hormonaux de substitution. Darunavir Krka est susceptible de diminuer leur efficacité. Quand ils sont utilisés pour la contraception, d'autres méthodes contraceptives non hormonales sont recommandées.
- *Éthinylestradiol/drospirénone*. Darunavir Krka pourrait augmenter le risque d'élévation du taux de potassium par la drospirénone.
- *Atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine* (pour diminuer les taux de cholestérol). Le risque de lésion musculaire peut augmenter. Votre médecin évaluera quel traitement abaissant le cholestérol est le plus adapté à votre situation.
- *Clarithromycine* (antibiotique)
- *Ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus* (pour inhiber votre système immunitaire), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s).
- *Des corticostéroïdes y compris la bétaméthasone, le budésonide, la fluticasone, la mométasone, la prednisolone, la triamcinolone*. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les allergies, l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin, les affections inflammatoires de la peau, des yeux, des articulations et des muscles, ainsi que d'autres affections inflammatoires. Ces médicaments sont généralement pris par voie orale, inhalés, injectés ou appliqués sur la peau. Si d'autres options ne peuvent pas être utilisées, ce médicament ne peut être utilisé qu'après une évaluation médicale et sous étroite surveillance par votre médecin afin de détecter d'éventuels effets secondaires des corticostéroïdes.
- *Buprénorphine/naloxone* (traitements de substitution des pharmacodépendances aux opioïdes)
- *Salmétérol* (médicament pour traiter l'asthme)
- *Artémether/luméfantrine* (une association de médicaments pour traiter le paludisme)
- *Dasatinib, évérolimus, irinotécan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (pour traiter le cancer)
- *Sildénafil, tadalafil, vardénafil* (pour les troubles de l'érection ou pour traiter une maladie cardiaque et pulmonaire appelée hypertension artérielle pulmonaire)
- *Glécaprévir/pibrentasvir* (pour traiter l'infection hépatite C)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (contre la douleur)
- *Fésotérodine, solifénacine* (pour traiter les troubles urologiques).

Votre médecin pourrait vouloir faire des examens sanguins supplémentaires et la posologie des autres médicaments peut devoir être modifiée, leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables ainsi que ceux de Darunavir Krka pouvant être modifiés quand ils sont associés. Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Dabigatran étexilate, edoxaban, warfarine* (pour réduire la coagulation du sang)
  - *Alfentanil* (antidouleur puissant d'action rapide et injectable qui est utilisé pour des opérations chirurgicales)
  - *Digoxine* (pour traiter certains troubles cardiaques)
  - *Clarithromycine* (antibiotique)
  - *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (pour traiter les infections fongiques).
- Le *voriconazole* ne doit être pris qu'après évaluation médicale.
- *Rifabutine* (contre les infections bactériennes)
  - *Sildénafil, vardénafil, tadalafil* (contre les troubles de l'érection ou l'hypertension au niveau de la circulation pulmonaire)
  - *Amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline, trazodone* (pour traiter la dépression et l'anxiété)
  - *Maraviroc* (pour traiter l'infection VIH)
  - *Méthadone* (pour traiter la dépendance aux opiacés)
  - *Carbamazépine, clonazépam* (pour prévenir les crises d'épilepsie ou traiter certains types de douleurs neurologiques)
  - *Colchicine* (pour traiter la goutte ou la fièvre méditerranéenne familiale)
  - *Bosentan* (pour traiter l'hypertension au niveau de la circulation pulmonaire)
  - *Buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré en injectable, zolpidem* (agents sédatifs)
  - *Perphénazine, rispéridone, thioridazine* (pour traiter les troubles psychiatriques)

Il **ne s'agit pas** d'une liste exhaustive de médicaments. Informez votre médecin de **tous** les médicaments que vous prenez.

#### **Darunavir Krka avec des aliments et boissons**

Voir rubrique 3 « Comment prendre Darunavir Krka ».

#### **Grossesse et allaitement**

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Darunavir Krka avec ritonavir sauf indication spécifique du médecin. Les femmes enceintes ne doivent pas prendre darunavir avec cobicistat.

En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant Darunavir Krka ne doivent pas allaiter.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH car cette infection peut être transmise au bébé via le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec le médecin dès que possible.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne pas utiliser de machine ou ne pas conduire de véhicule en cas de sensation de vertige après la prise de Darunavir Krka.

### **3. Comment prendre Darunavir Krka**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de cette notice ou les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Même si vous vous sentez mieux, vous ne devez pas arrêter Darunavir Krka et le ritonavir sans en parler à votre médecin.

Une fois le traitement initié, la posologie ou la forme pharmaceutique utilisées ne doivent pas être

modifiées et le traitement ne doit pas être arrêté sans instruction du médecin.

Darunavir Krka 600 mg comprimés pelliculés ne doit pas être croqué ni écrasé. Ce dosage n'est pas adapté aux posologies en-dessous de 600 mg. Il n'est pas possible d'administrer tous les dosages pédiatriques avec ce médicament. D'autres dosages en comprimés et d'autres formulations de darunavir sont disponibles.

**Dose chez les adultes qui n'ont jamais pris de médicaments antirétroviraux auparavant (celle-ci sera déterminée par votre médecin)**

Vous avez besoin d'une dose différente de Darunavir Krka qui ne peut être obtenue avec ces comprimés à 600 milligrammes. D'autres dosages de Darunavir Krka sont disponibles.

**Dose chez les adultes ayant déjà pris des médicaments antirétroviraux (celle-ci sera déterminée par votre médecin)** La dose est soit :

- 600 milligrammes de Darunavir Krka (1 comprimé contenant 600 milligrammes de Darunavir Krka) associés à 100 milligrammes de ritonavir deux fois par jour.

OU

- 800 milligrammes de Darunavir Krka (2 comprimés contenant 400 milligrammes de Darunavir Krka ou 1 comprimé contenant 800 milligrammes de Darunavir Krka) associés à 100 milligrammes de ritonavir une fois par jour. Darunavir Krka comprimé de 400 et 800 milligrammes ne peuvent être utilisés que pour obtenir la posologie de 800 milligrammes une fois par jour.

Demandez à votre médecin quelle est la dose adaptée à votre cas.

**Instructions pour les adultes**

- Prenez toujours Darunavir Krka avec le ritonavir. Darunavir Krka ne peut agir correctement sans ritonavir.
- Le matin, prenez un comprimé de Darunavir Krka à 600 milligrammes avec 100 milligrammes de ritonavir.
- Le soir, prenez un comprimé de Darunavir Krka à 600 milligrammes avec 100 milligrammes de ritonavir.
- Prenez Darunavir Krka avec de la nourriture. Darunavir Krka ne peut agir correctement sans nourriture. Le type de nourriture n'a pas d'importance.
- Avalez les comprimés avec une boisson telle que de l'eau ou du lait.

**Dose chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans, pesant plus de 15 kilogrammes, qui n'ont jamais pris de médicaments antirétroviraux auparavant (celle-ci sera déterminée par votre médecin)**

Le médecin déterminera la dose journalière qui convient en tenant compte du poids de l'enfant (voir tableau ci-dessous). Cette dose ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte, qui est de 800 milligrammes de Darunavir Krka associés à 100 milligrammes de ritonavir une fois par jour. Le médecin vous indiquera le nombre de comprimés de Darunavir Krka et la quantité de ritonavir (capsules molles, comprimés ou solution) que l'enfant doit prendre.

Poids	Une dose de darunavir correspond à	Une dose de ritonavir <sup>a</sup> correspond à
entre 15 et 30 kilogrammes	600 milligrammes	100 milligrammes
entre 30 et 40 kilogrammes	675 milligrammes	100 milligrammes
plus de 40 kilogrammes	800 milligrammes	100 milligrammes

<sup>a</sup> ritonavir solution buvable : 80 milligrammes par millilitre.

**Dose chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans, pesant plus de 15 kilogrammes, qui ont déjà pris**

### **des médicaments antirétroviraux (celle-ci sera déterminée par votre médecin)**

Le médecin déterminera la dose qui convient en tenant compte du poids de l'enfant (voir tableau ci-dessous). Le médecin déterminera si une posologie une fois par jour ou une posologie deux fois par jour est adaptée pour l'enfant. Cette dose ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte, qui est de 600 milligrammes de Darunavir Krka associés à 100 milligrammes de ritonavir deux fois par jour ou 800 milligrammes de Darunavir Krka associés à 100 milligrammes de ritonavir une fois par jour. Le médecin vous indiquera le nombre de comprimés de Darunavir Krka et la quantité de ritonavir (capsules molles, comprimés ou solution) que l'enfant doit prendre. Des comprimés de dosage plus faible sont disponibles pour obtenir la posologie adaptée. Darunavir Krka suspension buvable est aussi disponible.

Votre médecin décidera si les comprimés de Darunavir Krka sont adaptés à votre enfant.

#### **Posologie deux fois par jour**

Poids	Une dose est égale à
entre 15 et 30 kilogrammes	375 milligrammes de darunavir + 50 milligrammes de ritonavir deux fois par jour
entre 30 et 40 kilogrammes	450 milligrammes de darunavir + 60 milligrammes de ritonavir deux fois par jour
plus de 40 kilogrammes*	600 milligrammes de darunavir + 100 milligrammes de ritonavir deux fois par jour

\* Chez les enfants à partir de l'âge de 12 ans et pesant au moins 40 kilogrammes, le médecin de votre enfant déterminera si Darunavir Krka 800 milligrammes une fois par jour peut être utilisé. Cette posologie ne peut être administrée avec ces comprimés de 600 milligrammes. D'autres dosages de Darunavir Krka sont disponibles.

#### **Posologie une fois par jour**

Poids	Une dose de darunavir correspond à	Une dose de ritonavir <sup>a</sup> correspond à
entre 15 et 30 kilogrammes	600 milligrammes	100 milligrammes
entre 30 et 40 kilogrammes	675 milligrammes	100 milligrammes
plus de 40 kilogrammes	800 milligrammes	100 milligrammes

<sup>a</sup> ritonavir solution buvable : 80 milligrammes par millilitre.

#### **Instructions pour les enfants**

- L'enfant doit toujours prendre Darunavir Krka avec le ritonavir. Darunavir Krka ne peut agir correctement sans ritonavir.
- L'enfant doit prendre les doses appropriées de Darunavir Krka et de ritonavir deux fois par jour ou une fois par jour. Si Darunavir Krka est prescrit deux fois par jour, l'enfant doit prendre une dose le matin et une dose le soir. Le médecin de votre enfant déterminera le schéma posologique adapté à votre enfant.
- L'enfant doit prendre Darunavir Krka avec de la nourriture. Darunavir Krka ne peut agir correctement sans nourriture. Le type de nourriture n'a pas d'importance.
- L'enfant doit avaler les comprimés avec une boisson telle que de l'eau ou du lait.

#### **Si vous avez pris plus de Darunavir Krka que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

#### **Si vous oubliez de prendre Darunavir Krka**

Si vous vous en rendez compte **dans les 6 heures**, vous devez prendre la dose oubliée immédiatement. Prenez toujours votre médicament avec du ritonavir et de la nourriture.

Si vous vous en rendez compte **après le délai de 6 heures**, alors sautez la prise et prenez les doses

suivantes comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

**Si vous vomissez après avoir pris Darunavir Krka et du ritonavir**

Si vous vomissez **dans les 4 heures** après la prise du médicament, prenez une autre dose de Darunavir Krka et de ritonavir dès que possible avec de la nourriture. Si vous vomissez **après le délai de 4 heures** après la prise du médicament, vous n'avez pas besoin de prendre une autre dose de Darunavir Krka et de ritonavir avant la prochaine prise prévue.

Contactez votre médecin **si vous avez des doutes** concernant la conduite à tenir en cas d'oubli de dose ou de vomissements.

**N'arrêtez pas de prendre Darunavir Krka sans en parler préalablement avec votre médecin**

Les médicaments anti-VIH peuvent vous aider à vous sentir mieux. Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre Darunavir Krka. Parlez-en d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Informez votre médecin si vous ressentez un des effets indésirables suivants**

Des troubles hépatiques pouvant occasionnellement être sévères ont été rapportés. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins avant que vous ne commenciez le traitement par Darunavir Krka. Si vous souffrez d'une infection hépatite B ou C chronique, votre médecin vérifiera votre bilan sanguin plus souvent car vous avez plus de risque de développer des troubles hépatiques. Discutez avec votre médecin des signes et des symptômes des troubles hépatiques. Il peut s'agir d'un jaunissement de la peau ou du blanc de vos yeux, d'urines foncées (de la couleur du thé), de selles peu colorées (défécations), de nausées, de vomissements, de perte d'appétit ou de douleur, de courbature, ou de douleur ou gêne du côté droit sous les côtes.

Des éruptions cutanées (plus fréquentes en cas d'association avec le raltégravir), des démangeaisons. L'éruption est généralement d'intensité légère à modérée. De manière plus rare, une éruption cutanée peut être également un symptôme d'une situation grave. Il est important d'en parler à votre médecin si vous présentez une éruption. Votre médecin vous conseillera sur la prise en charge de vos symptômes ou vous indiquera si Darunavir Krka doit être arrêté.

Les autres effets indésirables graves étaient un diabète (fréquent) et une inflammation du pancréas (peu fréquent).

**Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)**

- diarrhée.

**Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- vomissements, nausées, douleur ou gonflement abdominal, dyspepsie, flatulence
- maux de tête, fatigue, sensations vertigineuses, endormissement, engourdissements, picotements ou douleurs dans les mains ou les pieds, perte de force, difficulté



d'endormissement

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- douleur thoracique, modifications de l'électrocardiogramme, battements du cœur rapides,
- diminution ou modification de la sensibilité cutanée, fourmillements, trouble de l'attention, perte de mémoire, problèmes d'équilibre
- difficultés à respirer, toux, saignement du nez, irritation de la gorge
- inflammation de l'estomac ou de la bouche, brûlures d'estomac, haut le cœur, bouche sèche, gêne de l'abdomen, constipation, éructation
- insuffisance rénale, calculs rénaux, difficulté à uriner, émission d'urine fréquente ou excessive, quelquefois la nuit
- urticaire, gonflement grave de la peau et des autres tissus (le plus souvent des lèvres ou des yeux), eczéma, transpiration excessive, sueurs nocturnes, perte des cheveux, acné, peau squameuse, coloration des ongles,
- douleurs musculaires, crampes musculaires ou faiblesses, douleurs aux extrémités, ostéoporose
- ralentissement du fonctionnement de la glande thyroïdienne. Ceci peut être observé au cours d'un examen sanguin.
- pression sanguine élevée, rougissement
- yeux rouges ou secs
- fièvre, gonflement des membres inférieurs dû aux liquides, malaise, irritabilité, douleur
- symptômes d'infection, herpes simplex
- troubles de l'érection, gonflement des seins
- troubles du sommeil, somnolence, dépression, anxiété, rêves anormaux, diminution de la libido.

**Effets indésirables rares** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- une réaction appelée DRESS (éruption cutanée sévère, pouvant s'accompagner d'une fièvre, d'une fatigue, d'un gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, d'une augmentation du nombre d'éosinophiles (un certain type de globules blancs), d'effets sur le foie, le rein ou le poumon
- attaque cardiaque, battements du cœur lents, palpitations
- troubles de la vue,
- frissons, sensation anormale,
- sensation de confusion ou de désorientation, troubles de l'humeur, agitation
- évanouissements, crises d'épilepsie généralisées, modification ou perte du goût,
- aphtes, vomissement de sang, inflammation des lèvres, lèvres sèches, langue chargée
- écoulement nasal
- lésions de la peau, peau sèche
- raideur des muscles ou des articulations, articulations douloureuses avec ou sans inflammation
- modifications de certaines valeurs de la numération des cellules du sang et de certaines valeurs biologiques. Celles-ci peuvent être observées au cours d'un examen sanguin et/ou urinaire. Votre médecin vous les expliquera. Les exemples sont : augmentation de certains globules blancs sanguins
- présence de cristaux de darunavir dans les reins entraînant une affection rénale

Certains effets indésirables sont typiques des médicaments anti-VIH de la même classe que Darunavir Krka. Ce sont :

- douleur musculaire, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire. Dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été rapportés comme graves.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage

d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Darunavir Krka**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Gardez le flacon bien fermé afin de protéger de l'humidité.

Durée de conservation après la première ouverture : 3 mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Darunavir Krka**

- La substance active est le darunavir. Chaque comprimé pelliculé contient 600 milligrammes de darunavir.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline silicifiée (cellulose, microcristalline, silice colloïdale anhydre), stéarate de magnésium (E470b) dans le noyau du comprimé et alcool polyvinylique, macrogol, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) pour l'enrobage du comprimé.

### **Comment se présente Darunavir Krka et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés pelliculés (comprimés) brun orangé, ovale, biconvexe, gravés avec la marque S2 sur une face. Dimension de la tablette : 19,5 x 10 mm.

Les comprimés pelliculés de Darunavir Krka sont disponibles en flacons contenant 30 comprimés pelliculés (1 flacon de 30 comprimés pelliculés), 60 comprimés pelliculés (2 flacons de 30 comprimés pelliculés), 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30 comprimés pelliculés) et 180 comprimés pelliculés (6 flacons de 30 comprimés pelliculés) dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

### **Fabricant**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

