1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREZISTA 75 mg comprimés pelliculés
PREZISTA 150 mg comprimés pelliculés
PREZISTA 600 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PREZISTA 75 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate).

PREZISTA 150 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate).

PREZISTA 600 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate).
Excipient ayant un effet notoire : chaque comprimé contient 2,750 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

PREZISTA 75 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé.
Comprimé blanc de forme oblongue, de 9,2 mm, qui porte les inscriptions " 75 " sur une face et " TMC " sur l'autre.

PREZISTA 150 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé.
Comprimé blanc de forme ovale, de 13,7 mm, qui porte les inscriptions « 150 » sur une face et « TMC » sur l'autre.

PREZISTA 600 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé.
Comprimé ovale de couleur orangée, de 21,1 mm, qui porte les inscriptions « 600MG » sur une face et « TMC » sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PREZISTA, 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).

PREZISTA 75 mg, 150 mg, et 600 mg comprimés 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 PREZISTA 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 de PREZISTA (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 PREZISTA, ils ne doivent pas modifier la posologie, la forme pharmaceutique ou interrompre le traitement sans l'avis de leur médecin.

Posologie
PREZISTA 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 doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par PREZISTA.

PREZISTA est aussi disponible en suspension buvable pour une utilisation chez les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés de PREZISTA (se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA suspension buvable).

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 PREZISTA 75 mg, 150 mg, et 600 mg peuvent être utilisés pour obtenir la posologie de 600 mg deux fois par jour.

L'utilisation des comprimés 75 mg et 150 mg pour obtenir la dose recommandée est adaptée lorsqu'il y a un risque d'hypersensibilité aux colorants contenus dans les comprimés 600 mg ou en cas de difficulté à avaler ces comprimés.

Patients adultes naïfs d'ARV
Pour la posologie recommandée chez les patients naïfs d'ARV voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA 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 PREZISTA et de ritonavir à utiliser chez les enfants et adolescents en fonction du poids.

Dose recommandée de PREZISTA comprimés et de ritonavir[a] 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 PREZISTA/100 mg ritonavir une fois par jour
≥ 30 kg à < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir une fois par jour
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir une fois par jour

[a] 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 PREZISTA deux fois par jour avec du ritonavir au cours d'un repas.

Une posologie en une prise par jour de PREZISTA, 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 (V11I, V32I, L33F,

I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10^6 cellules/L.

Le tableau ci-dessous indique la dose de PREZISTA et de ritonavir à utiliser chez les enfants et adolescents en fonction du poids. La dose recommandée de PREZISTA associé au ritonavir à faible dose 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).

Dose recommandée de PREZISTA comprimés et de ritonavir[a] 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 PREZISTA/100 mg ritonavir une fois par jour	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir deux fois par jour
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir une fois par jour	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir deux fois par jour
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir une fois par jour	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir deux fois par jour

[a] ritonavir en 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 PREZISTA/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 pré-traités par des inhibiteurs de la protéase du VIH.

L'utilisation exclusive des comprimés à 75 mg et à 150 mg ou de la suspension buvable à 100 mg/ml pour obtenir la dose recommandée de PREZISTA peut être adaptée en cas de risque d'hypersensibilité à certains colorants.

Conseils en cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses
En cas d'oubli d'une dose de PREZISTA 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 PREZISTA 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 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 PREZISTA en 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 PREZISTA associée à du ritonavir jusqu'à la prochaine prise prévue.

Populations particulières

Personnes âgées
L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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
PREZISTA/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). PREZISTA/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 PREZISTA 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. PREZISTA/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 PREZISTA 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 d'inducteurs puissants du CYP3A tels que la rifampicine et de PREZISTA 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 PREZISTA 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, pimozide, 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 lomitapide (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.

PREZISTA doit toujours être administré par voie orale avec une faible dose de ritonavir, comme « booster » pharmacocinétique, et en association à 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 PREZISTA.

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'α_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'α_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, PREZISTA en association avec le cobicistat ou une faible dose de ritonavir une fois par jour ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir ou ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ≥ 100 000 copies/ml ou un taux de CD4+ < 100 x 10^6 cellules/L (voir rubrique 4.2). Les associations avec des traitements de fond optimisés (TO) autres que ≥ 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 PREZISTA 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
PREZISTA/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 PREZISTA chez les patients âgés de 65 ans ou plus étant limitée, PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA/ritonavir + raltégravir, des éruptions cutanées ont été plus fréquemment rapportées que chez les patients recevant PREZISTA/ritonavir sans raltégravir ou raltégravir sans PREZISTA (voir rubrique 4.8).

Le darunavir possède un radical sulfonamide. PREZISTA 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 aigüe, hépatite cytolytique) a été rapportée avec PREZISTA. 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 PREZISTA/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 PREZISTA/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 PREZISTA/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 PREZISTA/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 de PREZISTA n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents sévères. PREZISTA est par conséquent contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. En raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de darunavir libre, PREZISTA 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 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 PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir.

Des maladies autoimmunes (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 PREZISTA boosté une fois par jour peut entraîner une C_{min} sub-optimale de darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en association avec PREZISTA, la posologie de 600/100 mg deux fois par jour de PREZISTA/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).

Les comprimés de PREZISTA 600 mg contiennent du jaune orangé S (E110), susceptible de provoquer une réaction allergique.

Les comprimés de PREZISTA 75 mg, 150 mg et 600 mg contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

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).

PREZISTA 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, PREZISTA 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 étexilate, 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 PREZISTA/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 (↔), soit en dessous (↓) soit au-dessus (↑) 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 PREZISTA 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.

INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS		
Exemples de médicament par classe thérapeutique	**Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTIRÉTROVIRAUX du VIH		
Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteur de transfert de brins)		
Dolutégravir	dolutégravir ASC ↓ 22% dolutégravir C_{24h} ↓ 38% dolutégravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * utilisant une comparaison entre les données de l'étude et des données pharmacocinétiques historiques	PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir et le dolutégravir peuvent être utilisé 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 parait pas être cliniquement significatif. PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir et avec le raltégravir peut être utilisé sans adaptation posologique.
Inhibiteurs nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Didanosine 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ↓ 9% didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ↓ 16% darunavir ASC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA 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 PREZISTA/ ritonavir avec de la nourriture.
Ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour‡	ténofovir ASC ↑ 22% ténofovir C_{min} ↑ 37% ténofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir ASC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ ténofovir par effet sur les transporteurs MDR-1 tubulaires rénaux)	La surveillance de la fonction rénale peut être indiquée lorsque PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir.	PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir peut être utilisé avec ces INTI sans adaptation posologique.
Inhibiteurs non nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	éfavirenz ASC ↑ 21% éfavirenz C_{min} ↑ 17% éfavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir ASC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 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 PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir est associé à l'éfavirenz. L'association d'éfavirenz avec PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour peut entraîner une C_{min} sub-optimale de darunavir. Si l'éfavirenz est utilisé en association avec PREZISTA/ritonavir, la posologie de 600/100 mg deux fois par jour de PREZISTA/ritonavir doit être utilisée (voir rubrique 4.4).

Etravirine 100 mg deux fois par jour	étravirine ASC ↓ 37% étravirine C_{min} ↓ 49% étravirine C_{max} ↓ 32% darunavir ASC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA 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_{min} ↑ 47% névirapine C_{max} ↑ 18% #les concentrations de darunavir étaient conformes aux données historiques. (↑ névirapine par inhibition du CYP3A)	PREZISTA 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_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 79% darunavir ASC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir et de la rilpivirine peut être utilisé sans adaptation posologique.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) – sans co-administration complémentaire d'une faible dose de ritonavir †		
Atazanavir 300 mg une fois par jour	atazanavir ASC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir ASC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: comparaison de atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour vs. atazanavir 300 mg une fois par jour en association avec 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.	PREZISTA 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_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir ASC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 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. Darunavir: comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg en association avec indinavir 800 mg deux fois par jour.	Lorsqu'il est associé à PREZISTA 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.
Saquinavir 1 000 mg deux fois par jour	#darunavir ASC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir ASC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6% 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 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.	Il n'est pas recommandé d'associer PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir et le saquinavir.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) - avec co-administration d'une faible dose de ritonavir †		

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg deux fois par jour	lopinavir ASC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir ASC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir ASC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir ASC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ basés sur des valeurs de doses non normalisées	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 PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir et de l'association lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTAGONISTES DU CCR5		
Maraviroc 150 mg deux fois par jour	maraviroc ASC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% les concentrations de darunavir, ritonavir étaient conformes aux données historiques	La dose de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS ALPHA-1 ADRÉNERGIQUES		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que PREZISTA augmente les concentrations plasmatiques d'alfuzosine (inhibition du CYP3A).	La co-administration de PREZISTA avec une faible dose de ritonavir et d'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANESTHÉSIQUES		
Alfentanil	Non étudié. Le métabolisme de l'alfentanil dépend du CYP3A et peut par conséquent être inhibé par PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir.	L'utilisation concomitante avec PREZISTA 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.
ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES		
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafénone Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Non étudié. PREZISTA 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 PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir. La co-administration de PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir avec l'amiodarone, le bépridil, le dronédarone, l'ivabradine, la quinidine oula ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine 0.4 mg en dose unique	digoxine ASC ↑ 61% digoxine C_{min} ND digoxine C_{max} ↑ 29% (↑ digoxine probablement par inhibition de la Pgp)	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 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.
ANTIBIOTIQUES		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	clarithromycine ASC ↑ 57% clarithromycine C_{min} ↑ 174% clarithromycine C_{max} ↑ 26% #darunavir ASC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↑ 1% #darunavir C_{max} ↓ 17% Les concentrations du 14-OH-clarithromycine n'étaient pas détectables en cas d'association avec PREZISTA/ritonavir. (↑ clarithromycine par inhibition du CYP3A et par inhibition possible de la P-gp)	La prudence est nécessaire lorsque la clarithromycine est associée à PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir. Chez les patients insuffisants rénaux, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la clarithromycine pour connaître la dose recommandée.

ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE		
Apixaban Rivaroxaban	Non étudié. La co-administration de PREZISTA boostée avec ces anticoagulants peut augmenter la concentration de l'anticoagulant, (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp).	L'utilisation de PREZISTA boosté avec un anticoagulant oral direct (AOD) qui est métabolisé par le CYP3A4 et transporté par P-gp n'est pas recommandée car elle peut entraîner une augmentation du risque de saignements.
Dabigatran étexilate Edoxaban	dabigatran étexilate (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg dose unique : dabigatran ASC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour : dabigatran ASC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22%	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 PREZISTA/rtv.
Ticagrelor	En théorie, la co-administration de PREZISTA boosté avec le ticagrelor peut augmenter les concentrations du ticagrelor(inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	L'administration concomitante de PREZISTA boosté avec du ticagrelor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clopidogrel	Non étudié. Il est attendu que la co-administration de clopidogrel avec PREZISTA boosté entraine une diminution de la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	La co-administration de clopidogrel avec PREZISTA boosté n'est pas recommandée. Il est recommandé d'utiliser d'autres antiplaquettaires qui ne sont pas affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (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 PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir.
ANTIÉPILEPTIQUES		
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)	PREZISTA 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_{min} ↑ 54% carbamazépine C_{max} ↑ 43% darunavir ASC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔	Aucune adaptation de la dose de PREZISTA/ritonavir n'est recommandée. Si l'association de PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir.
Clonazépam	Non étudié. La co-administration de PREZISTA boosté et du clonazépam peut augmenter les concentrations du clonazépam. (inhibition du CYP3A).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque PREZISTA boosté est co-administré avec du clonazépam.
ANTIDÉPRESSEURS		

Paroxétine 20 mg une fois par jour Sertraline 50 mg une fois par jour Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	paroxétine ASC ↓ 39% paroxétine C_{min} ↓ 37% paroxétine C_{max} ↓ 36% #darunavir ASC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline ASC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir ASC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ L'utilisation concomitante de PREZISTA boosté et de ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).	Si des antidépresseurs sont co-administrés avec PREZISTA 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 plus, la réponse à l'antidépresseur doit être surveillée chez les patients stabilisés sous antidépresseurs qui initient un traitement par PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir. Une surveillance clinique est recommandée lorsque PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole Clotrimazole	Non étudié. PREZISTA 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) 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_{24h} ↑ 33 % (sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population)	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.
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 PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir est nécessaire. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, la colchicine est contre-indiquée avec PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
ANTIPALUDIQUES		

Artéméther/ Luméfantrine 80/480 mg, 6 doses à 0, 8, 24, 36, 48, et 60 heures	artéméther ASC ↓ 16% artéméther C_{min} ↔ artéméther C_{max} ↓ 18% dihydroartémisinine ASC ↓ 18% dihydroartémisinine C_{min} ↔ dihydroartémisinine C_{max} ↓ 18% luméfantrine ASC ↑ 175% luméfantrine C_{min} ↑ 126% luméfantrine C_{max} ↑ 65% darunavir ASC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔	PREZISTA 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.
ANTI-MYCOBACTÉRIENS		
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 la rifampicine.	L'association de la rifapentine et de PREZISTA avec une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée. L'association de la rifampicine et de PREZISTA avec une faible dose de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine 150 mg un jour sur deux	rifabutine ASC** ↑ 55% rifabutine C_{min}** ↑ ND rifabutine C_{max}** ↔ darunavir ASC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-*O*-désacétylé) 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 PREZISTA/ritonavir (600 mg/100 mg deux fois par jour) avec une augmentation d'environ 10 fois de l'exposition quotidienne au métabolite actif 25-*O*-désacétylrifabutine. De plus, l'ASC de la somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-*O*-désacétyle) a été multipliée par 1,6, tandis que la C_{max} restait comparable. Aucune donnée sur la comparaison avec la dose de référence de 150 mg une fois par jour n'est disponible. (La rifabutine est un inducteur et un substrat du CYP3A). Une augmentation de l'exposition systémique au darunavir a été observée lorsque PREZISTA co-administré avec 100 mg de ritonavir était co-administré avec 150 mg de rifabutine un jour sur deux.	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 justifée chez les patients recevant l'association avec PREZISTA 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 PREZISTA/ritonavir, l'augmentation de l'exposition au darunavir en présence de rifabutine ne nécessite pas une adapatation posologique de PREZISTA/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.
ANTICANCÉREUX		

Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Evérolimus Irinotécan	Non étudié. PREZISTA est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces anticancéreux. (inhibition du CYP3A)	Les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées lors de la co-administration avec PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir conduisant à un risque accru d'effets indésirables habituellement associés à ces médicaments. La prudence est nécessaire lorsque l'un de ces anticancéreux est associé à PREZISTA avec une faible dose de ritonavir. L'utilisation concomitante de l'évérolimus ou de l'irinotécan et de PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée.
ANTI-PSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES		
Quétiapine	Non étudié. PREZISTA est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces anti-psychotiques. (inhibition du CYP3A)	L'administration concomitante de PREZISTA 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 Rispéridone Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindole	Non étudié. PREZISTA est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces antipsychotiques. (inhibition du CYP3A, du CYP2D6 et/ou de la P-gp)	Une diminution de la posologie peut être nécessaire pour ces médicaments lorsqu'ils sont co-administrés avec PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir. L'administration concomitante de PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir et de la lurasidone, du pimozide ou du sertindole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
β-BLOQUANTS		
Carvédilol Métoprolol Timolol	Non étudié. PREZISTA 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 PREZISTA et des β–bloquants. Une plus faible posologie du β–bloquant doit être envisagée.
INHIBITEURS DE CANAUX CALCIQUES		
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Non étudié. PREZISTA 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 PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir.
CORTICOSTÉROÏDES		

Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (incluant la bétaméthasone, le budésonide, le fluticasone, le mométasone, la prédnisone et le triamcinolone)	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. Autres corticostéroïdes : intéraction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec PREZISTA avec une faible dose de ritonavir, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique	L'utilisation concomitante de PREZISTA 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 corticostéroides 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 sytémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes, moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la béclométhasone, doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.
Dexaméthasone (par voie systemique)	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 PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	Non étudié. L'utilisation concomitante du bosentan et de PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir 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 PREZISTA et une faible dose de ritonavir, la tolérance du bosentan doit être surveillée.
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE SUR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)		
Inhibiteurs de protéase NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA avec une faible dose de ritonavir peut augmenter l'exposition au grazoprevir (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)	L'utilisation concomitante de PREZISTA avec une faible dose de ritonavir et d'elbasvir/grazoprevir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, PREZISTA 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 PREZISTA boosté avec glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Non étudié. Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir. (induction du CYP450)	PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir ne doit pas être utilisé avec des produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), (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 PREZISTA 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 PREZISTA 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_{min} ↑ ≈5,5-10 fois atorvastatine C_{max} ↑ ≈2 fois #darunavir/ritonavir	Lorsque l'administration d'atorvastatine et de PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir est souhaitée, il est recommandé de débuter 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_{min} ND pravastatine C_{max} ↑ 63% ¶ une augmentation jusqu'à 5 fois a été observée chez un nombre limité de sujets	Lorsque l'association de pravastine et de PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir est souhaitée, il est recommandé de débuter 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_{max} ↑ 144%‖ ‖ sur la base de données publiées avec darunavir/ritonavir	Lorsque l'administration de la rosuvastatine et de PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir est nécessaire, il est recommandé de débuter 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, PREZISTA 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_2		
Ranitidine 150 mg deux fois par jour	#darunavir ASC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H_2 sans adaptation posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Evérolimus	Non étudié. L'exposition à ces immunosuppresseurs sera augmentée en cas de co-administration avec PREZISTA 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 PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée.
AGONISTES BETA INHALÉS		
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 PREZISTA 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.
ANALGÉSIQUES OPIOÏDES / TRAITEMENT DE SUBSTITUTION		

Méthadone Dose individuelle allant de 55 mg à 150 mg une fois par jour	R(-) méthadone ASC ↓ 16% R(-) méthadone C_{min} ↓ 15% R(-) méthadone C_{max} ↓ 24%	Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec PREZISTA/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_{min} ↔ buprénorphine C_{max} ↓ 8% norbuprénorphine ASC ↑ 46% norbuprénorphine C_{min} ↑ 71% norbuprénorphine C_{max} ↑ 36% naloxone ASC ↔ naloxone C_{min} ND naloxone C_{max} ↔	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 PREZISTA/ritonavir n'apparait pas nécessaire mais une surveillance clinique attentive des signes de toxicité aux opioïdes est recommandée.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, PREZISTA 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 de PREZISTA boosté et de ces analgésiques.
CONTRACEPTIFS À BASE D'OESTROGÈNES		
Drospirénone Éthinylestradiol (3 mg/0,02 mg une fois par jour) Ethinylestradiol Noréthistérone 35 μg/1 mg une fois par jour	Non étudié avec darunavir/ritonavir. éthinylestradiol ASC ↓ 44% β éthinylestradiol C_{min} ↓ 62% β éthinylestradiol C_{max} ↓ 32% β noréthistérone ASC ↓ 14% β noréthistérone C_{min} ↓ 30% β noréthistérone C_{max} ↔ β avec darunavir/ritonavir	Lorsque PREZISTA est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie. Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogène sont co-administrés avec PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir. Les signes cliniques de déficit en oestrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des oestrogènes en tant que traitement hormonal substitutif.
ANTAGONISTES OPIOÏDES		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de PREZISTA boosté et du naloxegol est contre-indiquée.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE, TYPE 5 (PDE-5)		
Dans le traitement des troubles de l'érection Avanafil Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Au cours d'une étude d'interaction#, 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 PREZISTA et une faible dose de ritonavir.	L'association de l'avanafil et de PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 du 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 PREZISTA et une faible dose de ritonavir. Le risque d'évènements indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) est plus élevé. C'est pourquoi la co-administration de PREZISTA 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 PREZISTA et une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Oméprazole 20 mg une fois par jour	#darunavir ASC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir peut être co-administré avec les inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam (voie parentérale) Zolpidem	Non étudié. Les sédatifs/hypnotiques sont fortement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec PREZISTA/ritonavir peut entraîner une forte augmentation des concentrations de ces médicaments.	Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de PREZISTA avec des sédatifs/hypnotiques et une réduction de la posologie des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée. Si le midazolam par voie parentérale est co-administré avec PREZISTA 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. PREZISTA associé au ritonavir à faible dose est contre-indiqué avec le triazolam ou le midazolam par voie orale (voir rubrique 4.3).
Midazolam (voie orale) Triazolam	Si le midazolam par voie parentérale est co-administré avec PREZISTA 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.	
TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de PREZISTA boosté avec la dapoxétine est contre-indiquée.
MÉDICAMENTS UROLOGIQUES		
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.

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).
† L'efficacité et la sécurité d'emploi de PREZISTA 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).

PREZISTA 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 PREZISTA 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

PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA/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 essais 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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour chez les patients naïfs de traitement était similaire à celle observée avec PREZISTA/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 PREZISTA/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 (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables rapportés avec darunavir/ritonavir au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché.

Classe de systèmes d'organes MedDRA **Catégorie de fréquence**	**Effet indésirable**
Infections et infestations	
peu fréquent	herpes simplex
Affections hématologiques et du système lymphatique	
peu fréquent	thrombocytopénie, neutropénie, anémie, leucopénie
Rare	Hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	
peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, hypersensibilité (médicamenteuse)
Affections endocriniennes	
peu fréquent	hypothyroïdie, augmentation de la thyréostimuline sanguine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquent	diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie
peu fréquent	goutte, anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids, prise de poids, hyperglycémie, insulinorésistance, diminution des lipoprotéines de haute densité, augmentation de l'appétit, polydipsie, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine
Affections psychiatriques	
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
Affections du sytème nerveux	
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
Affections oculaires	
peu fréquent	hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire
Rare	trouble de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
peu fréquent	infarctus du myocarde, angine de poitrine, allongement de l'intervalle QT, tachycardie
Rare	infarctus aigu du myocarde, bradycardie sinusale, palpitations
Affections vasculaires	

peu fréquent	hypertension, rougeurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
peu fréquent	dyspnée, toux, épistaxis, irritation de la gorge
Rare	Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
très fréquent	diarrhée
fréquent	vomissements, nausées, douleurs abdominales, augmentation de l'amylase sanguine, dyspepsie, distension abdominale, flatulences
peu fréquent	pancréatite, gastrite, reflux gastro-oesophagien, stomatite aphteuse, haut le coeur, sécheresse buccale, gêne abdominale, constipation, augmentation de la lipase, éructation, dysesthésie orale
Rare	stomatite, hématémèse, chéilite, lèvres sèches, langue chargée
Affections hépatobiliaires	
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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
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, alopécie, 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
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
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
Affections du rein et des voies urinaires	
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§
Affections des organes de reproduction et du sein	
peu fréquent	dysfonctionnement érectile, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	

fréquent	asthénie, fatigue
peu fréquent	pyréxie, douleur thoracique, oedème périphérique, malaise, sensation de chaleur, irritabilité, douleur
Rare	frissons, sensation d'état anormal, xérosis

§ 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 essais 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 PREZISTA/ritonavir + raltégravir qu'avec les associations contenant PREZISTA/ritonavir sans raltégravir ou raltégravir sans PREZISTA/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 entrainé 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 autoimmunes (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 essais 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 PREZISTA 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 de15 kg à < 20 kg), infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu la suspension buvable de PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage aigu chez l'homme avec PREZISTA 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 à PREZISTA. Le traitement du surdosage par PREZISTA 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 x 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 87µM à > 100 µM.

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 essais cliniques réalisés chez les patients pré-traités par des ARV (essai *TITAN* et l'analyse compilée des essais *POWER* 1, 2 et 3 et les essais *DUET* 1 et 2) ont montré que la réponse virologique à PREZISTA 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 minimale de 10 et maximale de 40 ont été identifiées comme seuils de sensibilité clinique. Des isolats avec un FC ≤ 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 PREZISTA/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 essais *ARTEMIS*, *ODIN* et *TITAN*.

	ARTEMIS Semaine 192	ODIN Semaine 48		TITAN Semaine 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour N=298
Nombre total d'échecs virologiques[a], 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[b], 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

[a] 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)
[b] 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_{50} (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'essai *ARTEMIS* aucune résistance croisée avec d'autres IP n'a été observée.

Données cliniques

Patients adultes
Pour les résultats des essais cliniques chez les patients adultes naïfs d'ARV, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA 400 mg et 800 mg comprimés ou 100 mg/ml suspension buvable.

Efficacité de PREZISTA 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 de PREZISTA 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'essai de phase III *TITAN* chez des patients pré-traités par des ARV naïfs de lopinavir, sur l'analyse à 48 semaines de l'essai 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 essais 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 un essai randomisé, contrôlé, en ouvert de phase III comparant PREZISTA 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'essai *TITAN*.

TITAN			
Résultats	PREZISTA/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[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
Variation médiane du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10^6 /L)[c]	88	81	

a Imputations selon l'algorithme TLOVR
b Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse
c NC=F

A la semaine 48 la non-infériorité de la réponse virologique au traitement par PREZISTA/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'essai *TITAN*, avec 60,4% des patients dans le bras PREZISTA/ritonavir avec ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 96 comparé à 55,2% dans le bras lopinavir/ritonavir [difference: 5,2%, 95% IC (-2,8; 13,1)].

ODIN est un essai de phase III randomisé, en ouvert comparant PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus PREZISTA/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.

ODIN			
Résultats	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TO N=294	PREZISTA/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[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6.1; 8.5)[b]
Avec ARN du VIH-1 à l'inclusion (copies/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Avec taux de CD4+ à l'inclusion (x 10^6 cellules/L)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Avec une souche VIH-1			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Autre[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10^6 /L)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

a Imputations selon l'algorithme TLOVR
b Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse
c Souches A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF et CRF06_CPX
d Différence entre les moyennes
e 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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour comparé à PREZISTA/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.

PREZISTA/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 x10^6 /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 essais randomisés, contrôlés comparant PREZISTA 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 essais.

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

Données POWER 1 et POWER 2 compilées						
	Semaine 48			Semaine 96		
Résultats	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour n=131	Contrôle n=124	Différence entre les traitements	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour n=131	Contrôle n=124	Différence entre les traitements
ARN du VIH < 50 copies/ml[c]	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%;44,1%)[c]	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) [c]
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10^6/L)[b]	103	17	86 (57; 114)[c]	133	15	118 (83,9; 153,4)[c]

a Imputations selon l'algorithme TLOVR
b Analyses avec données recueillies à la dernière observation (Last Observation Carried Forward)
c 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.

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

	Nombre de mutations à l'inclusion[a]				**FC DRV à l'inclusion[b]**			
Réponse (ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 24) %, n/N	**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[c]	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[d]	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

a Nombre de mutations parmi la liste des mutations associées à une diminution de la réponse à PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V)
b fold change de CE_{50}
c "Patients ne recevant pas/réutilisant ENF" : patients qui n'ont pas utilisé ENF ou qui ont utilisé ENF mais pas pour la première fois
d "Patients recevant pour la première fois ENF" : patients qui ont utilisé ENF pour la première fois

Population pédiatrique
Pour les résultats d'essai clinique chez les adolescents naïfs d'ARV âgés de 12 à 17 ans, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA 400 mg et 800 mg comprimés ou de PREZISTA 100 mg/ml suspension buvable.

Population pédiatrique pré-traitée par des ARV âgée de 6 ans à < 18 ans et pesant au moins 20 kg
DELPHI est un essai en ouvert de phase II évaluant la pharmacocinétique, la tolérance, la sécurité d'emploi et l'efficacité de PREZISTA 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 PREZISTA/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 $\log_{10}$ 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.

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

a Imputations selon l'algorithme TLOVR.
b 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 de PREZISTA/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'essai 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 48è 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 PREZISTA/ritonavir en association à d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de posologie en fonction du poids corporel).

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

a Imputations selon l'algorithme TLOVR
b 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 un essai 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'essai dans les deux bras. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'est survenue chez les nouveaux-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 α_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 PREZISTA 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'α_1-glycoprotéine acide.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du darunavir seul a été de 88,1 ± 59,0 l (moyenne ± ET), et a été augmenté à 131 ± 49,9 l (moyenne ± 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'iso-enzyme CYP3A4. Un essai chez le volontaire sain avec du darunavir marqué au ^{14}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}C-darunavir associé au ritonavir, environ 79,5% et 13,9% de la dose de ^{14}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 PREZISTA/ritonavir administrées en fonction du poids ont entrainé une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant PREZISTA/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 entrainé une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour a entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant PREZISTA/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 (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1< 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10^6 cellules/L (voir rubrique 4.2).

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 PREZISTA/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 PREZISTA/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 (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10^6 cellules/L (voir rubrique 4.2).

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 PREZISTA 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, PREZISTA 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.

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)[a]**	**Troisième trimestre de grossesse (n=12)**	**Période post-partum (6-12 semaines) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
ASC_{12h}, ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min}, ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

[a] n=11 pour l'ASC_{12h}

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 weeks) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
ASC_{24h}, ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min}, ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

Chez les femmes recevant du darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max}, de l'ASC_{12h} et de la C_{min} 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_{max}, de l'ASC_{12h} et de la C_{min} 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_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} 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_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} 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 15ème 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 susbstance 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 hémato-encéphalique et des enzymes hépatiques chez l'Homme, PREZISTA 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 entrainé 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

PREZISTA 75 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Silice anhydre colloïdale
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé
Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc

PREZISTA 150 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Silice anhydre colloïdale
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé
Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc

PREZISTA 600 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Silice anhydre colloïdale
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé
Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Jaune orangé S (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PREZISTA 75 mg comprimés pelliculés
Flacon plastique blanc, opaque, en polyéthylène haute densité (PEHD) de 160 ml contenant 480 comprimés avec un bouchon sécurité-enfant en polypropylène (PP).
Boîte d'un flacon.

PREZISTA 150 mg comprimés pelliculés
Flacon plastique blanc, opaque, en polyéthylène haute densité (PEHD) de 160 ml contenant 240 comprimés avec un bouchon sécurité-enfant en polypropylène (PP).
Boîte d'un flacon.

PREZISTA 600 mg comprimés pelliculés
Flacon plastique blanc, opaque, en polyéthylène haute densité (PEHD) de 160 ml contenant 60 comprimés avec un bouchon sécurité-enfant en polypropylène (PP).
Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

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

PREZISTA 75 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/380/002

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

Date de première autorisation : 12 février 2007
Date de dernier renouvellement : 19 septembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/11/2022

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