Rezolsta 800 mg/150 mg

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT1

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimés pelliculés
REZOLSTA 675 mg/150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate) et 150 mg de cobicistat.

REZOLSTA 675 mg/150 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 675 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate) et 150 mg de cobicistat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de couleur rose, de 23 mm x 11,5 mm, portant les inscriptions « 800 » sur une face et « TG » sur l'autre.

REZOLSTA 675 mg/150 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de couleur vert à vert foncé, de 21 mm x 10 mm, sécable, portant les inscriptions « 675 » sur une face et « TG » sur l'autre.

La barre de cassure sert uniquement à faciliter la rupture du comprimé pour qu'il soit plus facile à avaler et non à le diviser en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

REZOLSTA est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 25 kg.

L'utilisation de REZOLSTA doit être guidée par un test de résistance génotypique (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.

Posologie

Adultes et patients pédiatriques pesant au moins 40 kg

Patients naïfs d'ARV
La posologie recommandée est d'un comprimé de 800 mg de darunavir/150 mg de cobicistat une fois par jour, à prendre avec de la nourriture.

Patients pré-traités par des ARV
Chez les patients pré-traités par des médicaments antirétroviraux, mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAM)*, 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 4.1), il est possible d'utiliser un comprimé de 800 mg de darunavir/150 mg de cobicistat une fois par jour avec de la nourriture.
* DRV-RAM : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V.

Patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 25 kg et moins de 40 kg

Patients pédiatriques naïfs d'ARV
La posologie recommandée est d'un comprimé de 675 mg de darunavir/150 mg de cobicistat une fois par jour, à prendre avec de la nourriture.

Patients pédiatriques pré-traités par des ARV
Chez les patients pré-traités par des médicaments antirétroviraux, mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV-RAM)*, 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 4.1), il est possible d'utiliser un comprimé de 675 mg de darunavir/150 mg de cobicistat une fois par jour avec de la nourriture.
* DRV-RAM : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Chez tous les autres patients pré-traités par des ARV ou lorsque le test de résistance génotypique VIH-1 n'est pas disponible, l'utilisation de REZOLSTA n'est pas appropriée et un autre traitement antirétroviral doit être utilisé. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit des autres médicaments antirétroviraux pour les informations concernant la posologie.

Comprimés dispersibles
REZOLSTA est également disponible en comprimé dispersible de 600 mg de darunavir/90 mg de cobicistat pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 15 kg et moins de 25 kg.

Conseils en cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses
Si l'oubli de REZOLSTA est constaté dans les 12 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite avec de la nourriture. Si l'oubli a été constaté plus de 12 heures après l'horaire habituel de la prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures qui suivent la prise du médicament, une autre dose de REZOLSTA 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 jusqu'à la prochaine prise prévue.

Populations particulières

Sujets âgés
L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent REZOLSTA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant plus de 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune donnée pharmacocinétique sur l'utilisation de REZOLSTA chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'est disponible.

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par voie hépatique. Des études réalisées séparément avec darunavir/ritonavir et cobicistat suggèrent qu'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, REZOLSTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du darunavir ou du cobicistat chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et/ou au cobicistat et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi REZOLSTA 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
Il a été montré que le cobicistat diminue la clairance de la créatinine estimée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Le traitement par REZOLSTA ne doit pas être initié chez des patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min si le médicament co-administré (par exemple emtricitabine, lamivudine, ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, phosphate ou succinate) ou adéfovir dipivoxil) requiert des adaptations de dose en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Compte-tenu de l'élimination rénale très limitée du cobicistat et du darunavir, aucune précaution particulière ou adaptation posologique de REZOLSTA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le darunavir seul, le cobicistat seul, ou l'association des deux n'ont pas été étudiés chez les patients sous dialyse, par conséquent aucune recommandation ne peut être faite pour ces patients (voir rubrique 5.2).

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

Population pédiatrique
Pour des raisons de sécurité liées à la toxicité et la mortalité observées chez de jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, le darunavir en association avec le cobicistat ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubrique 5.3).

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

Mode d'administration

Voie orale
Afin de s'assurer de l'administration de la totalité de la dose de darunavir et de cobicistat, le comprimé doit être avalé en entier.

Il est nécessaire d'informer les patients qu'ils doivent prendre REZOLSTA dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Adultes et patients pédiatriques pesant au moins 40 kg
Pour les patients incapables d'avaler le comprimé de 800 mg/150 mg en entier, le comprimé peut être coupé en deux morceaux en utilisant un coupe-comprimé. Chaque morceau doit être pris immédiatement après le fractionnement pour s'assurer que la totalité de la dose est administrée.

Patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 25 kg et moins de 40 kg
Pour les patients incapables d'avaler le comprimé de 675 mg/150 mg en entier, le comprimé sécable peut être divisé à la main en deux morceaux. Chaque morceau doit être pris immédiatement après le fractionnement pour s'assurer que la totalité de la dose est administrée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

La co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A tels que les médicaments indiqués ci-dessous, en raison du risque de perte de l'effet thérapeutique (voir rubrique 4.5) :

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- rifampicine
- lopinavir/ritonavir
- millepertuis (*Hypericum perforatum)*

La co-administration avec les médicaments tels que les produits indiqués ci-dessous, en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.5) :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Le darunavir 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

REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les patients pré-traités 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).

Grossesse

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

Sujets âgés

L'information disponible sur l'utilisation de REZOLSTA chez les patients âgés de 65 ans et plus étant limitée, REZOLSTA doit être utilisé avec précaution, étant donné que 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 du 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 REZOLSTA doit être immédiatement arrêté si des signes ou symptômes de réactions cutanées sévères apparaissent. Ceux-ci peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, bulles, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie.

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

Allergie aux sulfamides

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

Des examens de laboratoire adaptés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par REZOLSTA et les patients doivent être surveillés pendant le traitement. Une surveillance accrue des ASAT/ALAT doit être prévue, particulièrement au cours des premiers mois de traitement, 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), l'interruption ou l'arrêt du traitement devront être rapidement envisagés.

Patients présentant des pathologies associées

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

Insuffisance rénale
Il a été montré que le cobicistat diminue la clairance de la créatinine estimée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Cet effet sur la créatinine sérique, qui entraîne une diminution de la clairance de la créatine estimée, doit être pris en compte lorsque REZOLSTA est administré à des patients chez lesquels la clairance de la créatinine estimée est utilisée pour guider des aspects de leur prise en charge clinique, y compris l'adaptation des doses de médicaments co-administrés. Pour plus d'informations consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du cobicistat.

Le traitement par REZOLSTA ne doit pas être initié chez des patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min en cas de co-administration avec un ou plusieurs médicaments nécessitant une adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine (par exemple emtricitabine, lamivudine, ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, phosphate ou succinate) ou adéfovir dipivoxil) (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Aucune précaution particulière ou adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le darunavir et le cobicistat 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 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si la co–administration du ténofovir disoproxil avec le cobicistat est associée à un risque accru d'effets indésirables rénaux en comparaison avec les traitements contenant du ténofovir disoproxil sans cobicistat.

Patients hémophiles
Des cas d'augmentation des saignements, comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase du VIH. 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 du VIH a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients à un

stade avancé de l'infection par le VIH et/ou après un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de demander un avis médical en cas de gênes ou de douleurs au niveau des articulations, de raideurs articulaires ou de difficultés à se mouvoir.

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

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

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

Interactions avec d'autres médicaments

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 (voir rubrique 4.5).

REZOLSTA ne doit pas être co-administré avec un autre médicament antirétroviral nécessitant une potentialisation pharmacocinétique car les recommandations posologiques pour cette co-administration n'ont pas été établies. REZOLSTA ne doit pas être utilisé en même temps que des médicaments contenant du ritonavir ou des traitements contenant du ritonavir ou du cobicistat.

Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1. En cas de changement de potentialisateur pharmacocinétique du ritonavir au cobicistat, des précautions sont nécessaires pendant les deux premières semaines du traitement par REZOLSTA, en particulier si les doses d'un médicament co-administré ont fait l'objet d'une titration ou d'une adaptation lors de son utilisation avec le ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique.

Excipients
REZOLSTA contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Etant donné que REZOLSTA contient du darunavir et du cobicistat, les interactions qui ont été identifiées avec le darunavir (en association avec du cobicistat ou avec une faible dose de ritonavir) ou avec le cobicistat déterminent les interactions pouvant survenir avec REZOLSTA. Les études d'interaction avec darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir et cobicistat n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Médicaments pouvant être affectés par darunavir/cobicistat

Le darunavir est un inhibiteur du CYP3A, un faible inhibiteur du CYP2D6 et un inhibiteur de la P-gp. Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A par son mécanisme d'action, et un faible inhibiteur du CYP2D6. Le cobicistat inhibe les transporteurs glycoprotéine-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3. Aucune inhibition du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 par le cobicistat n'est attendue. Aucune induction du CYP1A2, du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19, de l'UGT1A1 ou de la P-gp (MDR1) par le cobicistat n'est attendue. La co-administration du darunavir/cobicistat avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A ou transportés par P-gp, MATEI, OTAP1 and OATP1B3 peut provoquer une augmentation de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables (voir la rubrique 4.3 ou le tableau ci-dessous).

REZOLSTA ne doit pas être associé à des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels une augmentation de l'exposition systémique peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital (faible marge thérapeutique).

La co-administration de REZOLSTA 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. Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-dessous.

Médicaments qui modifient l'exposition au darunavir/cobicistat

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments inducteurs du CYP3A sont susceptibles d'augmenter la clairance du darunavir et du cobicistat, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat (par exemple, éfavirenz, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, rifapentine, rifabutine, millepertuis) (voir rubrique 4.3 et tableau d'interactions ci-dessous).

L'administration concomitante de REZOLSTA avec d'autres médicaments inhibiteurs du CYP3A peut diminuer la clairance du darunavir et du cobicistat et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat (par exemple, antifongiques azolés tels que clotrimazole). Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-dessous.

REZOLSTA ne doit pas être utilisé en même temps que des médicaments ou des traitements contenant du ritonavir ou du cobicistat. REZOLSTA ne doit pas être utilisé en association avec l'un des composants de REZOLSTA (darunavir ou cobicistat). REZOLSTA ne doit pas être utilisé en association avec un autre antirétroviral nécessitant une potentialisation pharmacocinétique car les recommandations posologiques pour cette association n'ont pas été établies.

Tableau d'interactions

Les interactions attendues entre REZOLSTA et les médicaments antirétroviraux et non-antirétroviraux sont présentées dans le tableau ci-dessous et

sont basées sur les interactions identifiées avec darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat et avec cobicistat.

Le profil d'interaction du darunavir dépend du potentialisateur pharmacocinétique utilisé, soit le ritonavir soit le cobicistat, par conséquent les recommandations concernant l'utilisation du darunavir en association avec d'autres médicaments peuvent être différentes. Dans le tableau ci-dessous, il est précisé si les recommandations concernant REZOLSTA sont différentes de celles concernant le darunavir boosté par une faible dose de ritonavir. Pour plus d'informations consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA.

La liste ci-dessous d'exemples d'interactions médicamenteuses dans le tableau 1 n'est pas exhaustive et par conséquent il est nécessaire de consulter l'information produit de chaque médicament co-administré avec REZOLSTA pour obtenir des informations sur la voie métabolique, les modalités d'interaction, les risques potentiels, et les mesures spécifiques à prendre en cas de co-administration.

Tableau 1 INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS

Exemples de médicament par classe thérapeutique	**Interaction**	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTIRÉTROVIRAUX DU VIH		
Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteur de transfert de brins)		
Dolutégravir	En théorie, il est attendu que le dolutégravir n'affecte pas la pharmacocinétique du REZOLSTA.	REZOLSTA et le dolutégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Raltégravir	Certaines études cliniques suggèrent que le raltégravir peut entraîner une faible diminution des concentrations plasmatiques du darunavir.	A ce jour, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne parait pas être cliniquement significatif. REZOLSTA et le raltégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Inhibiteurs nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse du VIH (INTI)		
Didanosine 400 mg une fois par jour	En théorie, aucune interaction mécanistique n'est attendue.	REZOLSTA et la didanosine peuvent être utilisés sans adaptation posologique. La didanosine, lorsqu'elle est co-administrée avec REZOLSTA, doit être administrée à jeun, soit 1 heure avant soit 2 heures après la prise de REZOLSTA (pris avec de la nourriture).
Ténofovir disoproxil* *L'étude a été menée avec du fumarate de ténofovir disoproxil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir. (inhibition de la glycoprotéine P).	REZOLSTA et le ténofovir disoproxil peuvent être utilisés sans adaptation posologique. La surveillance de la fonction rénale peut être indiquée lorsque REZOLSTA 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 (F/TAF)	Ténofovir alafénamide ↔ Ténofovir ↑	La dose recommandée de F/TAF en cas de co-administration avec REZOLSTA est de 200/10 mg une fois par jour.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Sur la base des différentes voies d'élimination des autres INTI (emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine) qui sont principalement excrétés par le rein, et du métabolisme de l'abacavir qui n'est pas dépendant du CYP, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et REZOLSTA.	REZOLSTA peut être utilisé avec ces INTI sans adaptation posologique.
Inhibiteurs non nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse du VIH (INNTI)		

Efavirenz	En théorie, il est attendu que l'éfavirenz entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec l'éfavirenz n'est pas recommandée. Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
Etravirine	En théorie, il est attendu que l'étravirine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec l'étravirine n'est pas recommandée. Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
Névirapine	En théorie, il est attendu que la névirapine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A). Il est attendu que REZOLSTA augmente les concentrations plasmatiques de la névirapine. (inhibition du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec la névirapine n'est pas recommandée. Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
Rilpivirine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine. (inhibition du CYP3A).	REZOLSTA peut être co-administré avec la rilpivirine sans adaptation posologique car l'augmentation attendue des concentrations de la rilpivirine n'est pas considérée comme cliniquement significative.
ANTAGONISTES DU CCR5		
Maraviroc 150 mg deux fois par jour	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du maraviroc. (inhibition du CYP3A).	La dose recommandée de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec REZOLSTA. Pour plus d'informations, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du maraviroc.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS α1-ADRÉNERGIQUES		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine (inhibition du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA et de l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANESTHÉSIQUES		
Alfentanil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfentanil.	L'utilisation concomitante de REZOLSTA peut nécessiter une diminution de la dose d'alfentanil et nécessite une surveillance des risques de dépression respiratoire prolongée ou retardée.
ANTIACIDES		
Hydroxyde d'aluminium/magnésium Carbonate de calcium	En théorie, aucune interaction mécanistique n'est attendue.	REZOLSTA et les antiacides peuvent être utilisés en même temps sans adaptation posologique.
ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES		

Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Méxilétine Propafénone Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments antiarythmiques. (inhibition du CYP3A et / ou du CYP2D6)	Des précautions sont nécessaires et une surveillance des concentrations thérapeutiques, si disponible, est recommandée lors de la co-administration de ces médicaments antiarythmiques avec REZOLSTA. La co-administration de l'amiodarone, du bépridil, de la dronédarone, de l'ivabradine, de la quinidine ou de la ranolazine avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. (inhibition de la glycoprotéine P)	Il est recommandé d'initier le traitement par la dose de digoxine la plus faible possible chez les patients traités par REZOLSTA. 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	En théorie, il est attendu que la clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (inhibition du CYP3A). Les concentrations de clarithromycine peuvent être augmentées lors de la co-administration avec REZOLSTA. (inhibition du CYP3A).	La prudence est nécessaire lorsque la clarithromycine est associée à REZOLSTA. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il est nécessaire de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la clarithromycine pour la posologie recommandée.
ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE		
Apixaban Rivaroxaban	En théorie, la co-administration de REZOLSTA avec ces médicaments anticoagulants peut augmenter les concentrations de l'anticoagulant. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	La co-administration de REZOLSTA avec un anticoagulant oral direct (AOD) qui est métabolisé par le CYP3A4 et transporté par P-gp n'est pas recommandée car elle peut enrainer une augmentation du risque de saignements.
Dabigatran étexilate Edoxaban, Ticagrelor Clopidogrel	dabigatran étexilate (150 mg) : <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose unique :</u> dabigatran ASC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour :</u> dabigatran ASC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99% En théorie, la co-administration de REZOLSTA avec le le ticagrelor peut augmenter les concentrations ticagrelor (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P). En théorie, il est attendu que la co-administration de REZOLSTA avec le clopidogrel diminue la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	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 REZOLSTA. La co-administration de REZOLSTA avec le le ticagrelor est contre-indiquée. (voir la rubique 4.3) La co-administration de REZOLSTA avec le clopidogrel n'est pas recommandée. Il est recommandé d'utiliser les autres antiplaquettaires non affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (par exemple prasugrel) (voir rubrique 4.3).
Warfarine	En théorie, REZOLSTA peut modifier les concentrations plasmatiques de la warfarine.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est co-administrée avec REZOLSTA.
ANTIÉPILEPTIQUES		

Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	En théorie, il est attendu que ces médicaments antiépileptiques entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de darunavir et/ou cobicistat. (induction du CYP3A)	La co-administration de REZOLSTA avec ces médicaments antiépileptiques est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clonazépam	En théorie, REZOLSTA devrait augmenter les concentrations de clonazépam. (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec du clonazépam.
ANTIDÉPRESSEURS		
Millepertuis (médicament à base de plantes)	En théorie, il est attendu que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A)	La co-administration du millepertuis avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Paroxétine Sertraline Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments antidépresseurs. (inhibition du CYP2D6 et/ou CYP3A) Des données précédentes avec le darunavir boosté par le ritonavir ont cependant montré une diminution des concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs (mécanisme inconnu), ceci pouvant être spécifique au ritonavir. En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs. (inhibition du CYP2D6 et/ou CYP3A)	Si ces antidépresseurs doivent être utilisés avec REZOLSTA, une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'antidépresseur.
ANTIDIABÉTIQUES		
Metformine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. (inhibition de MATE1)	Une surveillance clinique et une adaptation de la dose de metformine est recommandée chez les patients traités par REZOLSTA.
ANTIÉMÉTIQUES		
Dompéridone	Non étudié.	La co-administration de la dompéridone avec REZOLSTA est contre-indiquée.
ANTIFONGIQUES		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole Voriconazole	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces antifongiques, et les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat peuvent être augmentées par ces antifongiques. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp) Les concentrations du voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas de co-administration avec REZOLSTA.	Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée. Lorsqu'une administration concomitante est nécessaire, la dose journalière d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg. Le voriconazole ne doit pas être co-administré avec REZOLSTA sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.
MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de colchicine. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	Si un traitement par REZOLSTA est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients avec une fonction rénale ou hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale la co-administration de la colchicine avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

ANTIPALUDIQUES		
Artéméther/ Luméfantrine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de luméfantrine. (inhibition du CYP3A).	REZOLSTA et artéméther/luméfantrine peuvent être utilisés sans adaptation posologique ; cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfantrine, l'association doit être utilisée avec prudence.
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampicine	En théorie, il est attendu que la rifampicine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A)	La co-administration de la rifampicine avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine Rifapentine	En théorie, il est attendu que ces médicaments antimycobactériens entraînent une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A)	La co-administration de REZOLSTA avec la rifabutine et la rifapentine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Une surveillance accrue des éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment neutropénie et uvéite, est recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine, conduisant à un risque de résistance aux rifamycines et à un échec thérapeutique. Les recommandations officielles sur le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en compte. Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
ANTICANCÉREUX		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces anticancéreux. (inhibition du CYP3A).	Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter en cas de co-administration avec REZOLSTA, provoquant un risque accru d'évènements indésirables habituellement associés à ces médicaments. Des précautions sont nécessaires en cas d'association de l'un de ces anticancéreux avec REZOLSTA.
Evérolimus Irinotécan		L'utilisation concomitante de l'évérolimus ou de l'irinotécan et de REZOLSTA n'est pas recommandée.
ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES		
Perphénazine Rispéridone Thioridazine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces neuroleptiques. (inhibition du CYP3A, CYP2D6 et/ou de la P-gp).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec la perphénazine, la rispéridone ou la thioridazine. Une réduction de la dose de ces neuroleptiques doit être envisagée lors de la co-administration avec REZOLSTA.
Lurasidone Pimozide Sertindole Quétiapine		L'association de lurasidone, pimozide, quétiapine ou sertindole avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

β-BLOQUANTS		
Carvédilol Métoprolol Timolol	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces β-bloquants. (inhibition du CYP3A).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec des béta-bloquants et une réduction de la dose des béta-bloquants doit être envisagée.
INHIBITEURS DE CANAUX CALCIQUES		
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de canaux calciques. (inhibition du CYP3A et/ou CYP2D6).	Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec REZOLSTA.
CORTICOSTÉROIDES		
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (y compris bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone).	Sur la base de considérations théoriques, REZOLSTA devrait augmenter les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes. (inhibition du CYP3A)	L'utilisation concomitante de REZOLSTA et de corticostéroïdes (toutes voies d'administration) qui sont métabolisés par le CYP3A peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes, moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la béclométhasone doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.
Dexaméthasone (par voie systémique)	En théorie, il est attendu que la dexaméthasone (par voie systémique) entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A).	La dexaméthasone par voie systémique doit être utilisée avec précaution lorsqu'elle est associée à REZOLSTA.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	En théorie, il est attendu que le bosentan entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A). Il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan. (inhibition du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec le bosentan n'est pas recommandée.
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE SUR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)		
Inhibiteurs de protéase NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	En théorie, REZOLSTA peut augmenter l'exposition au grazoprevir (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)	L'utilisation concomitante de REZOLSTA et d'elbasvir/grazoprevir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, REZOLSTA 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 REZOLSTA avec glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE		

Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine Rosuvastatine Lovastatine Simvastatine	Atorvastatine (10 mg une fois par jour) : atorvastatine ASC ↑ 290% atorvastatine C_{max} ↑ 319% atorvastatine C_{min} ND Rosuvastatine (10 mg une fois par jour) : rosuvastatine ASC ↑ 93% rosuvastatine C_{max} ↑ 277% rosuvastatine C_{min} ND En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la fluvastatine, la pitavastatine, la pravastatine, la lovastatine et la simvastatine. (inhibition du CYP3A et/ou des transporteurs).	La co-administration d'un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase avec REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des agents hypolipidémiants, ce qui peut provoquer des événements indésirables, tels que des myopathies. Si la co-administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec REZOLSTA est souhaitée, il est recommandé de débuter avec la dose la plus faible et d'augmenter la posologie jusqu'à obtenir l'effet clinique souhaité, tout en surveillant la tolérance. La co-administration de REZOLSTA avec la lovastatine et la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS		
Lomitapide	En théorie, REZOLSTA 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		
Cimétidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	En théorie, aucune interaction mécanistique n'est attendue.	REZOLSTA peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H_2 sans adaptation posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Evérolimus	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces immunosuppresseurs. (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 REZOLSTA n'est pas recommandée.
AGONISTES BÊTA INHALÉS		
Salmétérol	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du salmétérol. (inhibition du CYP3A).	La co-administration du salmétérol avec REZOLSTA n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner une augmentation du risque d'évènement indésirable cardiovasculaire avec le salmétérol, notamment un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
ANALGÉSIQUES OPIOÏDES/TRAITEMENT DE SUBSTITUTION		
Buprénorphine/naloxone	En théorie, REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et/ou de norbuprénorphine.	Une adaptation posologique de la buprénorphine lors de la co-administration avec REZOLSTA n'apparait pas nécessaire mais une surveillance clinique accrue des signes de toxicité aux opioïdes est recommandée.
Méthadone	En théorie, REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone. Avec le darunavir boosté par le ritonavir, une faible diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone a été observée. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.	Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec REZOLSTA. Une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien chez certains patients.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou CYP3A).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec ces analgésiques.

CONTRACEPTIFS À BASE D'ŒSTROGÈNES		
Drospirénone (3 mg une fois par jour) Ethinylestradiol (0,02 mg une fois par jour) Noréthistérone	drospirénone ASC ↑ 58% drospirénone C_{max} ↑ 15% drospirénone C_{min} ND éthinylestradiol AUC ↓ 30% éthinylestradiol C_{max} ↓ 14% éthinylestradiol C_{min} ND En théorie, REZOLSTA peut altérer les concentrations plasmatiques de la noréthistérone. (inhibition de la CYP3A, induction des UGT/SULT)	Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogène sont co-administrés avec REZOLSTA. Les signes cliniques de déficit en œstrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des oestrogènes en tant que traitement hormonal substitutif. Lorsque REZOLSTA est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.
ANTAGONISTES OPIOÏDES		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de REZOLSTA et du naloxegol est contre-indiquée.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE, TYPE 5 (PDE-5)		
Dans le traitement des troubles de l'érection Sildénafil Tadalafil Vardénafil Avanafil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de PDE-5. (inhibition du CYP3A).	La co-administration des inhibiteurs de la PDE-5 utilisés dans le traitement des troubles de l'érection avec REZOLSTA doit être réalisée avec précaution. Si un traitement par sildénafil, vardénafil ou tadalafil est indiqué en association à REZOLSTA, 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. L'association d'avanafil avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de PDE-5. (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 en co-administration avec REZOLSTA. Le risque d'évènements indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) est plus élevé. Par conséquent, la co-administration de REZOLSTA 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 REZOLSTA n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Dexlansoprazole Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	En théorie, aucune interaction mécanistique n'est attendue	REZOLSTA 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	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces sédatifs/hypnotiques. (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec ces sédatifs/hypnotiques et une dose plus faible des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée. Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de REZOLSTA avec le midazolam par voie parentérale. Si REZOLSTA est co-administré avec le midazolam par voie parentérale, 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.
Midazolam (voie orale) Triazolam		La co-administration de midazolam par voie orale ou de triazolam avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de REZOLSTA 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'études suffisamment pertinentes et bien contrôlées sur l'utilisation du darunavir, ou du cobicistat, chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

Le passage éventuel du darunavir ou du cobicistat dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des études effectuées chez le rat ont montré que le darunavir était excrété dans le lait à des doses élevées (1 000 mg/kg/jour) entraînant une toxicité chez la progéniture. Des études effectuées chez l'animal ont montré que le cobicistat était excrété dans le lait. En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant REZOLSTA 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 ou du cobicistat concernant la fertilité. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité des animaux n'a été observé (voir rubrique 5.3). D'après les études effectuées chez l'animal, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'est attendu avec REZOLSTA.

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

REZOLSTA peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de vertiges ont été rapportés chez certains patients recevant un traitement contenant du darunavir en association avec du cobicistat. Ceci doit être pris en compte pour l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'ensemble du profil de sécurité d'emploi de REZOLSTA est basé sur les données disponibles des essais cliniques du darunavir boosté soit par le cobicistat, soit par le ritonavir, du cobicistat et des données sur darunavir/ritonavir obtenues après la mise sur le marché.

Comme REZOLSTA contient du darunavir et du cobicistat, les effets indésirables associés à chacun des composés sont attendus.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les données poolées de l'étude de phase III GS-US-216-130 et du bras REZOLSTA de l'étude de phase III TMC114FD2HTX3001 étaient : diarrhée (23%), nausées (17%), éruptions cutanées (13%) et céphalées (10%). Les effets indésirables graves étaient : diabète, hypersensibilité (médicamenteuse), syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson et vomissements. Tous ces effets indésirables graves sont survenus chez un patient (0,1%), excepté les éruptions cutanées chez 4 patients (0,6%).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés au cours du programme de développement clinique du darunavir/ritonavir et par notifications spontanées étaient : diarrhée, nausées, éruptions cutanées, céphalées et vomissements. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : insuffisance rénale aiguë, infarctus du myocarde, syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, thrombopénie, ostéonécrose, diarrhée, hépatite et fièvre.

L'analyse des données à 96 semaines a montré que le profil de sécurité d'emploi de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour chez les patients naïfs de traitement était similaire à celui observé avec darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez les patients pré-traités à l'exception des nausées qui ont été observées plus fréquemment chez les patients naïfs de traitement. Il s'agissait de nausées d'intensité légère.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies 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).

Tableau 2 Effets indésirables avec darunavir/cobicistat chez les patients adultes	
Classe de systèmes d'organes MedDRA **Catégorie de fréquence**	**Effet indésirable**
Affections du système immunitaire	
Fréquent	hypersensibilité (médicamenteuse)
Peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	anorexie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Peu fréquent	diabète, dyslipidémie, hyperglycémie, hyperlipidémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, nausées
Fréquent	vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie, flatulences
Peu fréquent	pancréatite aiguë, augmentation des enzymes pancréatiques
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	augmentation des enzymes hépatiques
Peu fréquent	hépatite*, hépatite cytolytique*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruptions cutanées (comprenant le type maculeux, maculopapuleux, papuleux, érythémateux, prurigineux, l'éruption cutanée généralisée et la dermatite allergique)
Fréquent	prurit
Peu fréquent	syndrome de Stevens-Johnson#, œdème de Quincke, urticaire
Rare	DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)*
Fréquence indéterminée	syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)*, pustulose exanthématique aiguë généralisée*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	myalgie

Peu fréquent	ostéonécrose*
Affections du rein et des voies urinaires	
rare	néphropathie cristalline*§
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	gynécomastie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	fatigue, asthénie
Investigations	
Fréquent	augmentation de la créatininémie

* Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques du darunavir/cobicistat mais ont été notés au cours du traitement par darunavir/ritonavir et sont susceptibles d'apparaître également avec darunavir/cobicistat.
\# Lorsque les données des essais cliniques de DRV/COBI/emtricitabine/ténofovir alafénamide sont également prises en compte, le syndrome Stevens-Johnson est survenu rarement (chez 1 sujet sur 2 551), ce qui correspond au programme d'essai clinique de DRV/rtv (voir Réactions cutanées sévères dans la rubrique 4.4).
§ 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
Au cours des essais cliniques du darunavir/ritonavir et du darunavir/cobicistat, les éruptions cutanées étaient principalement d'intensité légère à modérée, survenant souvent au cours des quatre premières semaines de traitement et disparaissant avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Les données poolées d'une étude à un seul bras évaluant le darunavir 800 mg une fois par jour en association avec le cobicistat 150 mg une fois par jour et d'autres antirétroviraux et d'un bras d'une étude au cours de laquelle REZOLSTA 800 mg/150 mg une fois par jour et d'autres antirétroviraux ont été administrés, ont montré que 1,9% des patients ont arrêté le traitement en raison d'une éruption cutanée.

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 du VIH, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

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

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

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

Diminution de la clairance estimée de la créatinine
Il a été démontré que le cobicistat provoque une diminution de la clairance estimée de la créatinine due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine. L'augmentation de la créatinine sérique liée à l'effet inhibiteur du cobicistat ne dépasse généralement pas 0,4 mg/dL.

L'effet du cobicistat sur la créatinine sérique a été évalué dans un essai clinique de Phase I chez des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 80 mL/min, n=12) et des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe : 50-79 mL/min, n=18). Un changement, par rapport à la valeur initiale, du débit de filtration glomérulaire estimé, calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault ($DFGe_{CG}$) a été observé dans les 7 jours suivant le début du traitement avec cobicistat 150 mg parmi les patients ayant une fonction rénale normale (-9,9 ± 13,1 mL/min) et ceux ayant une fonction rénale légère à modérée (-11,9 ± 7,0 mL/min). Ces diminutions du $DFGe_{CG}$ étaient réversibles après l'arrêt d'administration du cobicistat et n'ont pas affecté le débit de filtration glomérulaire réel, déterminé par la clairance de la molécule de référence, l'iohexol.

Dans l'essai de phase III à un seul bras (GS-US-216-130), une diminution du $DFGe_{CG}$ a été notée à la semaine 2 qui est restée stable jusqu'à la semaine 48. La variation moyenne du DFGe par rapport à la valeur initiale était de -9,6 mL/min à la semaine 2 et de -9,6 mL/min à la semaine 48. Dans le bras REZOLSTA de l'essai de phase III TMC114FD2HTX3001, la variation moyenne du $DFGe_{CG}$ par rapport à la valeur initiale était de -11,1 mL/min à la semaine 48 et la variation moyenne du $DFGe_{cystatine\ C}$ par rapport à la valeur initiale était de +2,9 mL/min/1,73 m² à la semaine 48.

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du darunavir en association avec le cobicistat a été évaluée dans le cadre de l'étude clinique GS-US-216-0128 chez des adolescents virologiquement contrôlés, âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 40 kg (cohorte 1 ; N = 7), des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, pesant au moins 25 kg jusqu'à moins de 40 kg (cohorte 2 ; N = 8) et des enfants âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 15 kg jusqu'à moins de 25 kg (cohorte 3 ; N = 11). Les analyses de sécurité de cette étude menée chez un nombre limité de patients adolescents et pédiatriques âgés d'au moins 3 ans n'ont pas mis en évidence de nouveaux problèmes de sécurité d'emploi par rapport au profil de sécurité d'emploi connu chez des patients adultes.

Autres populations particulières

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C
L'information disponible sur l'utilisation de REZOLSTA chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C est limitée. Parmi les 1 968 patients pré-traités recevant du darunavir en association avec du ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, 236 patients étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C. Les patients co-infectés présentaient plus fréquemment 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
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-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 REZOLSTA ou avec darunavir associé au cobicistat pris séparément est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de darunavir seul sous forme de solution buvable 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 avec REZOLSTA. Le traitement du surdosage comporte des mesures générales de surveillance dont la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Le darunavir et le cobicistat étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour une élimination significative des substances actives.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances.
Code ATC : J05AR14.

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.

Le cobicistat est, par son mécanisme d'action, un inhibiteur des cytochromes P450 de la sous-famille du CYP3A. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme le darunavir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme CYP3A-dépendant.

Activité antivirale *in vitro*

Le darunavir est actif contre les souches de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1, ainsi que des souches de laboratoire de VIH-2 dans des modèles d'infection aiguë de lignées lymphocytaires T, de cellules mononucléées sanguines périphériques humaines et de monocytes/macrophages humains, avec des concentrations efficaces à 50% (CE_{50}) médianes comprises entre 1,2 et 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/mL). Le darunavir a démontré une activité antivirale *in vitro* sur un large éventail d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O avec des valeurs de CE_{50} comprises entre <0,1 et 4,3 nM.
Ces valeurs de CE_{50} sont bien inférieures à la zone de concentration cellulaire toxique à 50% qui est de 87 µM à > 100 µM.

Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale détectable contre le VIH–1 et n'a pas d'activité antagoniste sur l'effet antiviral du darunavir.

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 n'a pas pu être expliquée par l'apparition de mutations de la protéase.

Le profil de résistance de REZOLSTA est régi par le darunavir. Du fait de son absence d'activité antivirale, le cobicistat ne sélectionne aucune mutation de résistance du VIH. Le profil de résistance de REZOLSTA est étayé par deux essais de Phase III réalisés avec darunavir/ritonavir chez des patients naïfs de traitement (ARTEMIS) et des patients pré-traités (ODIN) et l'analyse des données à 48 semaines de l'essai GS-US-216-130 chez des patients naïfs de traitement et des patients pré-traités.

De faibles taux de développement de résistance du virus VIH-1 sont observés chez les patients naïfs d'ARV qui ont été traités pour la première fois par REZOLSTA ou par darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour en association avec d'autres ARV, et chez les patients pré-traités par des ARV sans mutation associée à une résistance au darunavir, recevant REZOLSTA ou darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour en association avec d'autres ARV. Le tableau 3 ci-dessous montre le développement de mutations de la protéase du VIH-1 et la perte de sensibilité aux IP du VIH chez les patients évalués en échec virologique dans les essais GS-US-216-130, ARTEMIS et ODIN.

Tableau 3

	GS-US-216-130[a]		**ARTEMIS[b]**	**ODIN[b]**	
	Naïfs de traitement darunavir/ cobicistat 800/150 mg une fois par jour N=295	Pré-traités darunavir/ cobicistat 800/150 mg une fois par jour N=18	Naïfs de traitement darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N=343	Pré-traités darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N=294	Pré-traités darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour N=296
Nombre de sujets en échec virologique avec des données génotypiques ayant développé des mutations[c], n/N					
Mutations primaires (majeures) aux IP	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Mutations de résistance aux IP	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Nombre de sujets en échec virologique avec des données phénotypiques, montrant une perte de sensibilité aux IP comparativement à l'inclusion[d], n/N					
IP du VIH					
Darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
Amprénavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
Atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
Indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
Lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
Saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
Tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

[a] Les échecs virologiques sélectionnés pour le test de résistance étaient définis ainsi : jamais contrôlés : diminution de l'ARN du VIH-1 < log_{10} par rapport à l'inclusion et ≥50 copies/mL à la semaine 8, confirmés à la visite suivante ; rebond : ARN du VIH-1 <50 copies/mL suivi par la confirmation de l'ARN du VIH-1 ≥400 copies/mL ou augmentation confirmée de l'ARN du VIH-1 >1 log_{10} par rapport au nadir ; arrêt lorsque l'ARN du VIH-1 ≥400 copies/mL à la dernière visite

[b] Échecs virologiques basés sur l'algorithme TLVOR excluant les échecs non virologiques (ARN du VIH-1 > 50 copies/mL)

[c] Listes IAS-USA

[d] Le phénotype à l'inclusion n'était pas disponible dans l'essai GS-US-216-130

Résistance croisée

Chez les patients en échec virologique dans l'essai GS-US-216-130 aucune résistance croisée avec d'autres IP du VIH n'a été observée. Se référer au tableau ci-dessus pour plus d'informations sur ARTEMIS et ODIN.

Données cliniques

L'activité antirétrovirale de REZOLSTA est due au darunavir. L'activité du cobicistat en tant que potentialisateur pharmacocinétique du darunavir a été démontrée dans des études pharmacocinétiques. Dans ces études pharmacocinétiques, l'exposition au darunavir 800 mg boosté par le cobicistat 150 mg était similaire à celle observée avec le darunavir boosté par le ritonavir 100 mg. Le darunavir contenu dans REZOLSTA est bioéquivalent au darunavir 800 mg une fois par jour associé au cobicistat 150 mg une fois par jour, en tant que deux médicaments distincts co-administrés (voir rubrique 5.2).

La démonstration de l'efficacité de REZOLSTA une fois par jour repose sur les analyses des données à 48 semaines de l'essai GS-US-216-130 chez des patients naïfs d'ARV et des patients pré-traités par des ARV, de l'essai TMC114FD2HTX3001 chez des patients naïfs d'ARV et de deux essais de Phase III ARTEMIS et ODIN menés avec darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg une fois par jour respectivement chez des patients naïfs d'ARV et des patients pré-traités par des ARV.

Description des essais cliniques de REZOLSTA chez les adultes

Efficacité du darunavir 800 mg une fois par jour co-administré avec 150 mg de cobicistat une fois par jour chez des patients naïfs d'ARV et des patients pré-traités par des ARV
GS-US-216-130 est un essai en ouvert de Phase III, à un seul bras, qui évalue la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du darunavir avec le cobicistat chez 313 patients adultes infectés par le VIH-1 (295 patients naïfs de traitement et 18 patients pré-traités). Ces patients ont reçu darunavir 800 mg une fois par jour en association avec le cobicistat 150 mg une fois par jour et avec un traitement de fond optimisé (TO), sélectionné par l'investigateur, comportant 2 INTI actifs.

Les patients infectés par le VIH-1 éligibles pour cet essai ne présentaient, à l'inclusion, aucune mutation associée à une résistance au darunavir au test de résistance génotypique et avaient un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ≥ 1 000 copies/mL. Le tableau 4 ci-dessous présente les analyses des données d'efficacité à 48 semaines de l'essai GS-US-216-130 :

Tableau 4

	GS-US-216-130		
Résultats à 48 semaines	**Patients naïfs darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour + TO N=295**	**Patients pré-traités darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour + TO N=18**	**Tous les patients darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour + TO N=313**
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Variation moyenne du log d'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion (log_{10} copies/mL)	-3,01	-2,39	-2,97
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion[b]	+174	+102	+170

[a] Imputations selon l'algorithme TLOVR

[b] Analyses avec données recueillies à la dernière observation (Last Observation Carried Forward imputation)

Efficacité de l'association à dose fixe darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour chez des patients naïfs d'ARV
TMC114FD2HTX3001 est un essai de phase III, en double aveugle, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide versus l'association à dose fixe darunavir/cobicistat + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Dans le bras de traitement de l'association à dose fixe darunavir/cobicistat, 363 patients adultes

infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ont été traités.

Les patients infectés par le VIH-1 éligibles pour cet essai avaient un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ≥ 1 000 copies/mL. Le tableau 5 ci-dessous présente les données d'efficacité à 48 semaines du bras darunavir/cobicistat de l'essai TMC114FD2HTX3001 :

Tableau 5	
	TMC114FD2HTX3001 (bras darunavir/cobicistat)
Résultats à 48 semaines	**Patients naïfs darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil N = 363**
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[a]	321 (88,4 %)
Échec virologique[a]	12 (3,3 %)
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de 48 semaines	30 (8,3 %)
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion[b]	+173,8

[a] Imputations selon l'algorithme Snapshot
[b] Les patients qui ont quitté l'essai prématurément sont considérés comme des échecs et imputés avec une variation égale à 0

Description des essais cliniques de darunavir/ritonavir chez les patients adultes

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

Le tableau 6 ci-dessous présente les analyses des données d'efficacité à 48 semaines et 96 semaines de l'essai ARTEMIS :

Tableau 6						
	ARTEMIS					
	Semaine 48[a]			Semaine 96[b]		
Résultats	**darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N=343**	**Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg par jour N=346**	**Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)**	**darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N=343**	**Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg par jour N=346**	**Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)**
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[c] Tous les patients avec :	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
ARN VIH à l'inclusion < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]
ARN VIH à l'inclusion ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Taux de CD4+ à l'inclusion < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2)[d]
Taux de CD4+ à l'inclusion ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2)[d]	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]
Variation médiane du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10^6 /L)[e]	+137	+141		+171	+188	

a Données basées sur les analyses à la semaine 48
b Données basées sur les analyses à la semaine 96
c Imputations selon l'algorithme TLOVR
d Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse
e Les patients qui ont quitté l'essai prématurément sont considérés comme des échecs et imputés avec une variation égale à 0

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

Efficacité de darunavir 800 mg une fois par jour co-administré avec 100 mg de ritonavir une fois par jour chez les patients pré-traités par des ARV ***ODIN*** est un essai de phase III randomisé, en ouvert comparant darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 pré-traités par des ARV qui, à l'inclusion, ne présentaient aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) au test de résistance génotypique et avaient un taux d'ARN du VIH-1> 1 000 copies/mL. L'analyse d'efficacité est basée sur les données à 48 semaines de traitement (voir tableau 7 ci-dessous). Les deux groupes ont utilisé un traitement optimisé (TO) avec ≥ 2 INTI.

Tableau 7			
ODIN			
	Semaine 48		
Résultats	**darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TO N=294**	**darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TO N=296**	**Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)**
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[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 darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour comparé à darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour a été démontrée (delta de non-infériorité prédéfini de 12%) dans les deux populations ITT et PP.

REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les patients 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 x 10^6 cellules /L (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées.

Population pédiatrique

Description d'un essai clinique de darunavir/cobicistat chez les adolescents et les enfants

La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'activité antivirale du darunavir et du cobicistat, aux doses et formulations approuvées en monothérapie et en association avec d'autres agents antirétroviraux, ont été évaluées dans une étude en ouvert (GS-US-216-0128) chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés.

Les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg (cohorte 1, N = 7) ont reçu 800 mg de darunavir et 150 mg de cobicistat (administrés séparément sous forme de comprimés) et au moins 2 INTI une fois par jour. Les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg (cohorte 2, N = 8) ont reçu du darunavir (600, 675 ou 800 mg, selon le poids corporel) et 150 mg de cobicistat (administrés séparément sous forme de comprimés) et au moins 2 INTI une fois par jour. Les enfants âgés de 3 ans et plus pesant entre 15 kg et < 25 kg (cohorte 3, N = 11) ont reçu 600 mg de darunavir et 90 mg de cobicistat (administrés sous forme de formulations distinctes) et l'association F/TAF à la dose de 120/15 mg une fois par jour.

Le tableau 8 ci-dessous présente les principaux critères d'évaluation liés à l'activité antivirale pour ces cohortes.

Tableau 8 Résultat virologique chez des adolescents pré-traités par des ARV, virologiquement contrôlés, à la semaine 48			
GS-US-216-0128			
Résultats à la semaine 48	**Cohorte 1 Darunavir/cobicistat + au moins 2 INTI (N = 7)**	**Cohorte 2 Darunavir/cobicistat + au moins 2 INTI (N = 8)**	**Cohorte 3 Darunavir/cobicistat + F/TAF (N = 11)**
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon l'approche Snapshot de la FDA	85,7 % (6)	100 % (8)	90,9 % (10)
Variation médiane du pourcentage de CD4+ par rapport à l'inclusion[a]	-6,1 %	0,75 %	1,5 %
Variation médiane du taux de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion[a]	-342 cellules/mm³	-20 cellules/mm³	34 cellules/mm³

[a] Pas d'imputation (données observées)

Description des essais cliniques de darunavir/ritonavir chez les adolescents et les enfants

Le darunavir une fois par jour, boosté avec du ritonavir, utilisé avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement du VIH-1 chez les adolescents et les enfants âgés de ≥ 3 ans et pesant ≥ 15 kg, a été approuvé sur la base des données des études TMC114-C230 (DIONE) et TMC114-C228 (ARIEL), étayées par des simulations pharmacocinétiques basées sur des modèles, les données d'efficacité extrapolées chez les patients adultes et le profil de sécurité d'emploi établi du darunavir/ritonavir pris deux fois par jour chez les patients pédiatriques.

Dans l'étude TMC114-C230 (DIONE), des adolescents naïfs d'ARV pesant ≥ 40 kg (N = 12) ont reçu du darunavir 800 mg une fois par jour avec du ritonavir et d'autres agents antirétroviraux. L'étude TMC114-C228 (ARIEL) a évalué des enfants âgés de 3 à < 6 ans et pesant entre 10 et < 20 kg ayant déjà reçu un ARV (N = 21), qui recevaient une posologie basée sur le poids, deux fois par jour. Une sous-étude pharmacocinétique d'ARIEL a évalué l'exposition à DRV/ritonavir chez 10 enfants ayant reçu 40 mg/kg (poids corporel < 15 kg) ou 600 mg (poids corporel ≥ 15 kg) de darunavir en association avec du ritonavir et d'autres antirétroviraux.

Les résultats détaillés de l'étude sont fournis dans le résumé des caractéristiques du produit de PREZISTA.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude de biodisponibilité entre REZOLSTA et darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour, l'exposition au darunavir s'est révélée comparable à l'état d'équilibre et après la prise de nourriture chez le sujet sain. La bioéquivalence entre REZOLSTA et darunavir/cobicistat co-administrés séparément a été établie pour 800/150 mg chez le sujet sain après la prise de nourriture et à jeun et pour 675/150 mg chez le sujet sain après la prise de nourriture. La bioéquivalence du darunavir a été démontrée entre REZOLSTA 600/90 mg darunavir/cobicistat en comprimés dispersibles et la suspension de darunavir (100 mg/mL) à une dose de 600 mg administrée en concomitance avec le cobicistat 90 mg en tant qu'entités uniques en situation post-prandiale chez des adultes en bonne santé.

Absorption

Darunavir
La biodisponibilité absolue par voie orale d'une dose unique de 600 mg de darunavir administré seul était d'environ 37%.

Le darunavir est rapidement absorbé après administration orale de REZOLSTA chez le volontaire sain. La concentration plasmatique maximale de darunavir en présence de cobicistat est généralement atteinte dans un délai de 3 à 4,5 heures. Suite à l'administration orale de REZOLSTA chez le volontaire sain, les concentrations plasmatiques maximales de cobicistat ont été observées entre 2 et 5 heures après administration.

Lorsqu'il est administré avec de la nourriture, l'exposition relative du darunavir est 1,7 fois plus élevée à celle obtenue lors d'une administration sans nourriture. Par conséquent, les comprimés de REZOLSTA doivent être pris avec de la nourriture. L'exposition au REZOLSTA n'est pas influencée par le type d'aliments.

Distribution

Darunavir
Le darunavir est lié à environ 95% aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'α_1-glycoprotéine acide plasmatique.
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.

Cobicistat
Le cobicistat est lié à 97-98% aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament a été environ de 2.

Biotransformation

Darunavir
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.

Cobicistat
Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de ^{14}C-cobicistat, 99% de la radioactivité circulante dans le plasma correspondaient au cobicistat sous forme inchangée. De faibles taux de métabolites sont observés dans les urines et les fèces et ceux-ci ne contribuent pas à l'activité inhibitrice du cobicistat sur le CYP3A.

Élimination

Darunavir
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.

Cobicistat
Après administration orale de ^{14}C-cobicistat, 86% de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2%, dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de REZOLSTA est d'environ 3-4 heures.

Populations particulières

Population pédiatrique
Les données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après une posologie quotidienne de DRV/COBI sous forme de comprimés séparés, issues de l'étude chez l'adulte GS-US-216-0130 et de l'étude pédiatrique GS-US-216-0128, indiquent que les expositions au darunavir et au cobicistat étaient similaires entre les adultes (N = 60) et les adolescents pesant ≥ 40 kg (N = 7). Chez les enfants pesant au moins 25 kg (N = 8), les expositions moyennes au darunavir étaient similaires à celles observées chez les adultes et les adolescents, tandis que les expositions moyennes au cobicistat étaient généralement plus élevées (environ 2 fois plus élevées). En outre, les expositions moyennes au darunavir et au cobicistat chez les enfants pesant entre 15 kg et < 25 kg (N = 11) étaient généralement plus élevées (environ 2 fois plus élevées) que les expositions moyennes obtenues chez les adultes et les adolescents (voir le tableau 9).

Tableau 9 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de darunavir (DRV) et de cobicistat (COBI) à l'état d'équilibre après une administration quotidienne dans les études GS-US-216-0130 (adultes) et GS-US-216-0128 (pédiatrique)

	GS-US-216-0130	**GS-US-216-0128**		
Étude/Population	**Adultes avec VIH-1 Agents uniques DRV 800 mg/COBI 150 mg Moyenne (%CV)**	**Cohorte 1 Partie A adolescents avec VIH-1 agés de ≥ 12 à < 18 ans pesant ≥ 40 kg DRV 800 mg/COBI 150 mg co-administrés séparément Moyenne (%CV)**	**Cohorte 2 enfants avec VIH-1 âgés de ≥ 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 à < 40 kg DRV 675 mg/COBI 150 mg co-administrés séparément Moyenne (%CV))**	**Cohorte 3 enfants atteints de VIH-1 âgés de ≥ 3 ans pesant ≥ 15 kg à < 25 kg DRV 600 mg/COBI 90 mg sous forme d'agents uniques Moyenne (%CV)**
DRV				
N **ASC_{0-24h} (ng.h/mL)** **C_{max} (ng/mL)** **C_{0h} (ng/mL)**	60 81 646 (32,2)[a, b] 7 663 (25,1) 1 311 (74,0)[b]	7 80 877 (29,5)[a] 7 506 (21,7) 1 087 (91,6)	8 92 052 (18,7)[c] - 1 345 (42,3)[c]	11 160 534 (54,0) 15 025 (38,4) 3 772 (92,1)
COBI				
N **ASC_{0-24h} (ng.h/mL)[a]** **C_{max} (ng/mL)** **C_{0h} (ng/mL)**	60 7 596 (48,1)[b] 991 (33,4) 33 (289,4)[b]	7 8 741 (34,9) 1 116 (20,0) 28 (157,2)	7 16 103 (35,0)[d] 1 510 (21,9) 86 (95,9)[d]	11 16 071 (46,9) 2 077 (36,0) 63,8 (138,6)

%CV = coefficient de variation ; N = nombre de participants ; ASC_{0-24h} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur un intervalle d'administration de 24 heures à l'état d'équilibre ; Cmax = concentration plasmatique maximale; C_{0h}= concentration plasmatique avant administration ; COBI = cobicistat ; DRV = darunavir ; VIH-1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1

[a] Collecté comme ASC_{0h} : la concentration avant administration (0 heure) a été utilisée comme substitut de la concentration à 24 heures pour estimer l'ASC_{0-24h}

[b] N = 59

[c] Dérivé de la modélisation pharmacocinétique de population

[d] N = 5

Sujets âgés

Darunavir

Les informations disponibles dans cette population sont limitées. L'analyse des données de pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH (n=12, âge ≥ 65 ans) 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 de plus de 65 ans sont limitées.

Cobicistat

Les paramètres pharmacocinétiques du cobicistat n'ont pas été totalement évalués chez les personnes âgées (65 ans et plus).

Sexe

Darunavir

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.

Cobicistat

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été identifiée pour le cobicistat.

Insuffisance rénale

REZOLSTA n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Darunavir

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).

Cobicistat

Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 mL/min). Aucune différence significative concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale grave et les sujets sains, ce qui est cohérent avec la faible clairance rénale du cobicistat.

Insuffisance hépatique

REZOLSTA n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Darunavir

Le darunavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude évaluant des doses multiples de darunavir/ritonavir (600/100 mg) deux fois par jour, il a été démontré que les concentrations plasmatiques totales du 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, darunavir/ritonavir 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).

Cobicistat

Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH–1 présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. Aucune adaptation de la posologie de REZOLSTA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) sur la pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été étudié.

Co–infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Les données pharmacocinétiques des essais cliniques sont insuffisantes pour déterminer l'effet de l'infection par le virus de l'hépatite B et/ou C sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir et du cobicistat (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Grossesse et période post-partum

Le traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir. Chez les femmes recevant REZOLSTA 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 49%, 56% et 92 % 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 37%, 50% et 89% plus basses par rapport à la période post-partum. La fraction libre était également considérablement réduite, avec notamment des réductions d'environ 90% de la C_{min}. La principale cause de ces faibles expositions est une réduction importante de l'exposition au cobicistat résultant de l'induction enzymatique associée à la grossesse (voir le tableau 10).

Tableau 10 Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum

Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	**Deuxième trimestre de grossesse (N = 7)**	**Troisième trimestre de grossesse (N = 6)**	**Période post-partum (6-12 semaines) (N = 6)**
C_{max}, ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
ASC_{24h}, ng.h/mL	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min}, ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Darunavir

Des études de toxicologie chez l'animal ont été menées à des expositions allant jusqu'aux niveaux d'exposition clinique 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 substance active via le lait et/ou une toxicité maternelle. Après le sevrage, aucune fonction n'a été modifiée par le darunavir administré seul ou en association avec le ritonavir. Chez les jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, une augmentation de la mortalité a été observée, avec des convulsions chez certains animaux. Entre l'âge de 5 et 11 jours, l'exposition dans le plasma, le foie et le cerveau était considérablement plus élevée que chez les rats adultes après des doses comparables en mg/kg. Après l'âge de 23 jours, l'exposition était comparable à celle des rats adultes. L'augmentation de l'exposition était probablement due, au moins en partie, à l'immaturité des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments chez les jeunes animaux. Aucune mortalité liée au traitement n'a été notée chez les jeunes rats ayant reçu la dose de 1 000 mg/kg de darunavir (dose unique) à l'âge de 26 jours ou la dose de 500 mg/kg (dose répétée) entre l'âge de 23 et 50 jours ; et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez les rats adultes.

Compte-tenu des incertitudes concernant le niveau de développement de la barrière hémato-encéphalique et des enzymes hépatiques chez l'Homme, REZOLSTA 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 lorsqu'il est co-administré au ritonavir, 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.

Cobicistat

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin lors des études de toxicité sur le développement. Chez le rat, des modifications de l'ossification au niveau de la colonne vertébrale et des sternèbres des fœtus se sont produites à une dose ayant engendré une toxicité maternelle significative.

Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations moyennes au moins 10 fois supérieures à l'exposition obtenue chez l'Homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Une étude de cancérogénicité à long terme du cobicistat chez le rat a révélé un potentiel tumorigène spécifique à cette espèce qui est considéré sans pertinence pour l'Homme. Une étude de cancérogénicité à long terme chez la souris n'a révélé aucun potentiel cancérogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimés
Noyau du comprimé

Silice colloïdale anhydre (E551)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Crospovidone
Hypromellose
Stéarate de magnésium (E572)

Enrobage du comprimé

Macrogol/polyéthylène glycol (E1209)
Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé (E1203)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg comprimés
Noyau du comprimé

Silice colloïdale anhydre (E551)
Cellulose, microcristalline (E460(i))
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E572)

Enrobage du comprimé

Macrogol/polyéthylène glycol (E1209)
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

REZOLSTA 800 mg/150 mg, comprimés pelliculés
3 ans
6 semaines après ouverture du flacon.

REZOLSTA 675 mg/150 mg, comprimés pelliculés
3 ans
8 semaines après ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

REZOLSTA 800 mg/150 mg, comprimés pelliculés

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 comprimés avec un bouchon de sécurité-enfant en polypropylène (PP) avec fermeture scellée par induction.
Boite d'un flacon.

REZOLSTA 675 mg/150 mg, comprimés pelliculés

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 comprimés, avec un bouchon de sécurité-enfant en polypropylène (PP) avec fermeture scellée par induction.
Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

REZOLSTA 800 mg/150 mg : EU/1/14/967/001
REZOLSTA 675 mg/150 mg : EU/1/14/967/002

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

Date de première autorisation : 19 novembre 2014
Date du dernier renouvellement : 31 juillet 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

27/08/2026

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