ANSM - Mis à jour le : 15/06/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DARUNAVIR SANDOZ 600 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de darunavir.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 2,592 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale de couleur orangée, gravé « 600 » sur une face.

Dimensions : environ 20,1 mm x 10,1 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

DARUNAVIR SANDOZ peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées (voir rubrique 4.2) :

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement prétraités,

- au traitement de l'infection par le VIH-1 dans la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients doivent être informés qu'après initiation du traitement par DARUNAVIR

SANDOZ, ils ne doivent pas modifier la posologie, la forme pharmaceutique ou interrompre le traitement sans l'avis de leur professionnel de santé.

Posologie

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

Patients adultes prétraités par des ARV

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

Patients adultes naïfs d'ARV

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

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

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

Dose recommandée de darunavir comprimés et de ritonavir[a] dans la population pédiatrique naïve de traitement (de 3 à 17 ans)	
Poids (kg)	**Dose (une fois par jour au cours d'un repas)**
? 15 kg à 30 kg	600 mg de darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour
? 30 kg à 40 kg	675 mg de darunavir /100 mg ritonavir une fois par jour
? 40 kg	800 mg de darunavir /100 mg ritonavir une fois par jour

[a] ritonavir solution buvable : 80 mg/mL

Population pédiatrique prétraitée par des ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kg)

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

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

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

Le tableau ci-dessous indique la dose de DARUNAVIR SANDOZ et de ritonavir à utiliser dans la population pédiatrique en fonction du poids.

La dose recommandée de DARUNAVIR SANDOZ associé au ritonavir à faible dose ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte (600/100 mg deux fois par jour ou 800/100 mg une fois par jour).

Dose recommandée de darunavir comprimés et de ritonavir[a] dans la population pédiatrique prétraitée (de 3 à 17 ans)		
Poids (kg)	**Dose (une fois par jour au cours d'un repas)**	**Dose (deux fois par jour au cours d'un repas)**
? 15 kg– 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir une fois par jour	375 mg darunavir /50 mg ritonavir deux fois par jour
? 30 kg– 40 kg	675 mg darunavir /100 mg ritonavir une fois par jour	450 mg darunavir /60 mg ritonavir deux fois par jour
? 40 kg	800 mg darunavir /100 mg ritonavir une fois par jour	600 mg darunavir /100 mg ritonavir deux fois par jour

[a] ritonavir en solution buvable : 80 mg/mL.

Dans la population pédiatrique prétraitée par des ARV, il est recommandé de réaliser un test génotypique du VIH. Cependant, lorsque le test génotypique du VIH n'est pas réalisable, il est recommandé d'utiliser une posologie de DARUNAVIR SANDOZ/ritonavir en une prise par jour chez les enfants et adolescents naïfs d'inhibiteurs de la protéase du VIH et en deux prises par jour chez les patients prétraités par des inhibiteurs de la protéase du VIH.

L'utilisation exclusive des comprimés à 75 mg pour obtenir la dose recommandée de DARUNAVIR SANDOZ peut être adaptée en cas de risque d'hypersensibilité à certains colorants.

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

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

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance hépatique

Le darunavir est métabolisé par voie hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), cependant DARUNAVIR SANDOZ doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère

pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi DARUNAVIR SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

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

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

Grossesse et période post-partum

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

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

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

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

Co-administration d'inducteurs puissants du CYP3A tels que la rifampicine et de DARUNAVIR SANDOZ associé au ritonavir à faible dose (voir rubrique 4.5).

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

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

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

- alfuzosine,
- amiodarone, bépridil, dronédarone, ivabradine, quinidine, ranolazine,
- astémizole, terfénadine,

- colchicine lorsqu'elle est utilisée chez des patients atteints d'insuffisances rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.5),

- les dérivés de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergonovine),

- elbasvir/grazoprévir,

- cisapride,

- dapoxétine,

- dompéridone,

- naloxégol,

- lurasidone, pimozide, quétiapine, sertindole (voir rubrique 4.5),

- triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5),

- sildénafil – lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, avanafil,

- simvastatine, lovastatine et lomitapide (voir rubrique 4.5),

- ticagrélor (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Le darunavir se lie de façon prédominante à l'?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'?1-glycoprotéine acide ne peut être exclu (voir rubrique 4.5).

Patients prétraités par des ARV – posologie en une fois par jour

Chez les patients prétraités par des ARV, DARUNAVIR SANDOZ en association avec le cobicistat ou une faible dose de ritonavir une fois par jour ne doit pas être utilisée chez les

patients présentant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir ou ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ? 100 000 copies/mL ou un taux de CD4+ 100 x 10^6 cellules/L (voir rubrique 4.2). Les associations avec des traitements optimisés (TO) autres que ? 2 INTI n'ont pas été étudiées dans cette population. Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

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

Grossesse

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

Personnes âgées

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

Réactions cutanées sévères

Au cours du programme de développement clinique de darunavir/ritonavir (N = 3 063), des réactions cutanées sévères, parfois accompagnées de fièvre et/ou d'élévations des transaminases, ont été rapportées chez 0,4 % des patients. La survenue d'un DRESS (*Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms*) et d'un syndrome de Stevens-Johnson a été rarement (0,1 %) rapportée et depuis la mise sur le marché, la survenue de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée a été rapportée. Le traitement par DARUNAVIR SANDOZ 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 (voir rubrique 4.8).

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

d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

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

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

Patients présentant des pathologies associées

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Patients hémophiles

Des cas d'augmentation des saignements, comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, une administration supplémentaire de facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu.

Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Ostéonécrose

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

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire suite à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopa thies 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 le darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.

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

Interactions avec d'autres médicaments

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

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

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

Excipients

DARUNAVIR SANDOZ 600 mg, comprimé pelliculé contient du jaune orange S (E110). Peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

Médicaments pouvant être modifiés par le darunavir boosté par le ritonavir

Le darunavir et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A, du CYP2D6 et de la P-gp. La co-administration de darunavir/ritonavir avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A et/ou le CYP2D6 ou transportés par la P-gp, peut provoquer une augmentation de

l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables.

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

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

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

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

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

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

Médicaments qui modifient l'exposition du darunavir/ritonavir

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

Tableau d'interactions

Les interactions entre DARUNAVIR SANDOZ/ritonavir et les médicaments antirétroviraux et non-antirétroviraux sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le sens de la flèche reflète l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques pour chaque paramètre

pharmacocinétique, qui est, soit compris dans (?), soit en dessous (?) soit au-dessus (?) des limites 80-125 % (« ND » pour non déterminé).

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

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

INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS		
Exemples de médicaments par classe thérapeutique	**Interaction** **Variation de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations co ministrat**
ANTIRÉTROVIRAUX du VIH		
Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteurs de transfert de brins)		
Dolutégravir	dolutégravir ASC ? 22 % dolutégravir C_{24h} 38 % dolutégravir C_{max} ? 11 % darunavir ?* * utilisant une comparaison entre les données de l'étude et des données pharmacocinétiques historiques	DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de dolutégravir peuvent être 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 ralté concentrations plasmati ne parait pas être cliniqu DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de raltégravir peuvent être adaptation posologique.
Inhibiteurs nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Didanosine 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ? 9 % didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ? 16 % darunavir ASC ? darunavir C_{min} ? darunavir C_{max} ?	DARUNAVIR SANDOZ co une faible dose de ritonav peuvent être utilisés sans posologique. La didanosine doit être ad soit 1 heure avant ou 2 he prise de DARUNAVIR SA avec de la nourriture.

Ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour	ténofovir ASC ? 22 % ténofovir C_{min} ? 37 % ténofovir C_{max} ? 24 % #darunavir ASC ? 21 % #darunavir C_{min} ? 24 % #darunavir C_{max} ? 16 % (? ténofovir par effet sur les transporteurs MDR-1 tubulaires rénaux)	La surveillance de la fonc être indiquée lorsque DAR SANDOZ co-administré a dose de ritonavir est asso disoproxil, en particulier c présentant une maladie s rénale sous-jacente ou ch prenant des agents néphr
Emtricitabine/Tenofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide ? Ténofovir ?	La dose recommandée d'emtricitabine/ténofovir a 200/10 mg une fois par jo administration avec DARU co-administré avec une fa ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Non étudié. Sur la base des différentes voies d'élimination des autres INTI zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, qui sont principalement excrétés par le rein et l'abacavir pour lesquels le métabolisme n'est pas dépendant du CYP450, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir.	DARUNAVIR SANDOZ co une faible dose de ritonav avec ces INTI sans adapt
Inhibiteurs non nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	éfavirenz ASC ? 21 % éfavirenz C_{min} ? 17 % éfavirenz C_{max} ? 15 % #darunavir ASC ? 13 % #darunavir C_{min} ? 31 % #darunavir C_{max} ? 15 % (? éfavirenz par inhibition du CYP3A) (? darunavir par induction du CYP3A)	Une surveillance clinique le système nerveux centra augmentation de l'exposit peut être recommandée l DARUNAVIR SANDOZ co une faible dose de ritonav l'éfavirenz. L'association d'éfavirenz a SANDOZ/ritonavir 800/10 jour peut entraîner une C_{p} de darunavir. Si l'éfaviren association avec DARUN SANDOZ/ritonavir, la pos mg deux fois par jour de D SANDOZ/ritonavir doit êtr rubrique 4.4).

Etravirine 100 mg deux fois par jour	étravirine ASC ? 37 % étravirine C_{min} ? 49 % étravirine C_{max} ? 32 % darunavir ASC ? 15 % darunavir C_{min} ? darunavir C_{max} ?	DARUNAVIR SANDOZ co une faible dose de ritonav l'étravirine à la dose de 2(par jour peut être utilisé s posologique. La co-administration de D SANDOZ associé au cobi recommandée (voir rubric
Névirapine 200 mg deux fois par jour	névirapine ASC ? 27 % névirapine C_{min} ? 47 % névirapine C_{max} ? 18 % #les concentrations de darunavir étaient conformes aux données historiques. (? névirapine par inhibition du CYP3A)	DARUNAVIR SANDOZ co une faible dose de ritonav névirapine peuvent être u adaptation posologique.
Rilpivirine 150 mg une fois par jour	rilpivirine ASC ?130 % rilpivirine C_{min} ?178 % rilpivirine C_{max} ?79 % darunavir ASC ? darunavir C_{min} ?11 % darunavir C_{max} ?	DARUNAVIR SANDOZ co une faible dose de ritonav rilpivirine peuvent être util adaptation posologique.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) – sans co-administration complémentaire d'une faible dose		
Atazanavir 300 mg une fois par jour	atazanavir ASC ? atazanavir C_{min} ? 52 % atazanavir C_{max} ? 11 % #darunavir ASC ? #darunavir C_{min} ? #darunavir C_{max} ? Atazanavir : comparaison de atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour vs. atazanavir 300 mg une fois par jour en association avec darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour. Darunavir : comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour en association avec atazanavir 300 mg une fois par jour.	DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de l'atazanavir peuvent être adaptation posologique.

Indinavir 800 mg deux fois par jour	indinavir ASC ? 23 % indinavir C_{min} ? 125 % indinavir C_{max} ? #darunavir ASC ? 24 % #darunavir C_{min} ? 44 % #darunavir C_{max} ? 11 % Indinavir : comparaison de indinavir/ritonavir 800/100 mg deux fois par jour vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg deux fois par jour. Darunavir : comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg en association avec indinavir 800 mg deux fois par jour.	Lorsqu'il est associé à D SANDOZ co-administré dose de ritonavir, une ac dose d'indinavir de 800 jour à 600 mg deux fois justifiée en cas d'intoléra
Saquinavir 1 000 mg deux fois par jour	#darunavir ASC ? 26 % #darunavir C_{min} ? 42 % #darunavir C_{max} ? 17 % saquinavir ASC ? 6 % saquinavir C_{min} ? 18 % saquinavir C_{max} ? 6 % saquinavir : comparaison de saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg deux fois par jour vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg deux fois par jour Darunavir : comparaison de darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg en association avec saquinavir 1 000 mg deux fois par jour.	Il n'est pas recommandé DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de saquinavir.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) - avec co-administration d'une faible dose de ritonavir ?		
Lopinavir/ritonavir 400/ 100 mg deux fois par jour Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg deux fois par jour	lopinavir ASC ? 9 % lopinavir C_{min} ? 23 % lopinavir C_{max} ? 2 % darunavir ASC ? 38 %? darunavir C_{min} ? 51 %? darunavir C_{max} ? 21 %? lopinavir ASC ? lopinavir C_{min} ? 13 % lopinavir C_{max} ? 11 % darunavir ASC ? 41 % darunavir C_{min} ? 55 % darunavir C_{max} ?21 % ? basés sur des valeurs de doses non normalisées	En raison d'une diminuti (ASC) au darunavir de 4 appropriées de l'associa établies. En conséquenc concomitante de DARU co-administré avec une ritonavir et de l'associati lopinavir/ritonavir est co rubrique 4.3).

ANTAGONISTES DU CCR5		
Maraviroc 150 mg deux fois par jour	maraviroc ASC ? 305 % maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ? 129 % les concentrations de darunavir, ritonavir étaient conformes aux données historiques	La dose de maraviroc do deux fois par jour lorsqu administré avec DARUN co-administré avec une ritonavir.
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ?1-ADRENERGIQUES		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que DARUNAVIR SANDOZ augmente les concentrations plasmatique d'alfuzosine (inhibition du CYP3A).	La co-administration de SANDOZ co-administré dose de ritonavir et d'alf contre-indiquée (voir rub
ANESTHÉSIQUES		
Alfentanil	Non étudié. Le métabolisme de l'alfentanil dépend du CYP3A et peut par conséquent être inhibé par DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir.	L'utilisation concomitante DARUNAVIR SANDOZ une faible dose de ritona nécessiter de diminuer la l'alfentanil et nécessite u des risques de dépressio prolongée ou retardée.
ANTI-ANGINEUX/ANTI-ARYTHMIQUES		
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafénone Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Non étudié. DARUNAVIR SANDOZ est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces anti-arythmiques (inhibition du CYP3A et/ou CYP2D6).	La prudence est justifiée surveillance des concen thérapeutiques, si dispon recommandée pour ces lorsqu'ils sont co-admini DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de L'association de DARUN co-administré avec une ritonavir avec l'amiodaro dronédarone, l'ivabradin ranolazine est contre-ind rubrique 4.3).
Digoxine 0.4 mg en dose unique	digoxine ASC ? 61 % digoxine C_{min} ND digoxine C_{max} ? 29 % (? digoxine probablement par inhibition de la Pgp)	Étant donné que la digox marge thérapeutique, il d'initier le traitement par digoxine la plus faible po patients traités par DAR co-administré avec une ritonavir. La dose de dig augmentée avec précau obtention de l'effet cliniq en évaluant l'état cliniqu patient.
ANTIBIOTIQUES		

Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	clarithromycine ASC ? 57 % clarithromycine C_{min} ? 174 % clarithromycine C_{max} ? 26 % #darunavir ASC ? 13 % #darunavir C_{min} ? 1 % #darunavir C_{max} ? 17 % Les concentrations du 14-OH-clarithromycine n'étaient pas détectables en cas d'association avec darunavir/ritonavir. (? clarithromycine par inhibition du CYP3A et par inhibition possible de la P-gp)	La prudence est nécess clarithromycine est asso DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de Pour la posologie recom patients atteints d'insuffi Résumé des Caractérist de la clarithromycine doi
ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE		
Apixaban Rivaroxaban	Non étudié. La co-administration de DARUNAVIR SANDOZ boostée avec ces anticoagulants peut augmenter la concentration de l'anticoagulant (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp).	L'utilisation de DARUNA boosté avec un anticoag (AOD) qui est métabolis et transporté par P-gp n' recommandée car elle p augmentation du risque
Dabigatran étexilate Edoxaban Ticagrélor Clopidogrel	dabigatran étexilate (150 mg) : <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose unique</u> : dabigatran ASC ? 72 % dabigatran C_{max} ? 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour</u> : dabigatran ASC ? 18 % dabigatran C_{max} ? 22 % En théorie, la co-administration de DARUNAVIR SANDOZ boosté avec le ticagrelor peut augmenter les concentrations du ticagrelor (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P). Non étudié. Il est attendu que la co-administration de clopidogrel avec DARUNAVIR SANDOZ boosté entraine une diminution de la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	Darunavir/ritonavir : Une surveillance cliniqu de la dose sont nécessa AOD transporté par P gp métabolisé par le CYP3A dabigatran étexilate et l' administré conjointemen DARUNAVIR SANDOZ/ L'administration concom DARUNAVIR SANDOZ ticagrelor est contre-indi rubrique 4.3). La co-administration de DARUNAVIR SANDOZ recommandée. Il est rec d'utiliser d'autres antipla sont pas affectés par l'in l'induction du CYP (par e
Warfarine	Non étudié. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées quand elle est co-administrée avec darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.	Il est recommandé de su (international normalised warfarine est associée à SANDOZ co-administré dose de ritonavir.
ANTIÉPILEPTIQUES		

Phénobarbital Phénytoïne	Non étudié. Le phénobarbital et la phénytoïne peuvent entraîner une dim inution des concentrations plasmatiques de darunavir et de son booster pharmacocinétique (induction des enzymes CYP450).	DARUNAVIR SANDOZ une faible dose de ritona être associé à ces médic
Carbamazépine 200 mg deux fois par jour	carbamazépine ASC ? 45 % carbamazépine C_{min} ? 54 % carbamazépine C_{max} ? 43 % darunavir ASC ? darunavir C_{min} ? 15 % darunavir C_{max} ?	Aucune adaptation de la DARUNAVIR SANDOZ recommandée. Si l'asso DARUNAVIR SANDOZ carbamazépine s'avère survenue possible d'effe à la carbamazépine doit chez les patients. Un su concentrations de carba réalisé et sa dose doit êt titration jusqu'à obtention adéquate. Sur la base d une réduction de la dose carbamazépine de 25 % nécessaire en cas d'ass DARUNAVIR SANDOZ/
Clonazépam	Non étudié. La co-administration de DARUNAVIR SANDOZ boosté avec le clonazépam peut augmenter les concentrations du clonazépam (inhibition du CYP3A).	Une surveillance clinique recommandée lorsque D SANDOZ boosté est co- du clonazépam.
ANTIDÉPRESSEURS		
Paroxétine 20 mg une fois par jour Sertraline 50 mg une fois par jour Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	paroxétine ASC ? 39 % paroxétine C_{min} ? 37 % paroxetine C_{max} ? 36 % #darunavir ASC ? #darunavir C_{min} ? #darunavir C_{max} ? sertraline ASC ? 49 % sertraline C_{min} ? 49 % sertraline C_{max} ? 44 % #darunavir ASC ? #darunavir C_{min} ? 6 % #darunavir C_{max} ? L'utilisation concomitante de DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir et de ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).	Si des antidépresseurs s administrés avec DARU co-administré avec une ritonavir, il est recomma dosage de l'antidépresse l'évaluation clinique de l l'antidépresseur. De plus l'antidépresseur doit être les patients stabilisés so antidépresseurs qui initie par DARUNAVIR SAND avec une faible dose de Une surveillance clinique recommandée lorsque D SANDOZ co-administré dose de ritonavir est co- ces antidépresseurs et u posologique de l'antidép nécessaire.
ANTIEMETIQUES		

Dompéridone	Non étudié.	La co-administration de avec le darunavir boosté indiquée.
ANTIFONGIQUES		
Voriconazole	Non étudié. Le ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de voriconazole (induction des enzymes CYP450).	Le voriconazole ne doit p administré à DARUNAVI administré avec une faib ritonavir sauf si une éval bénéfice/risque justifie l'u voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole Clotrimazole	Non étudié. DARUNAVIR SANDOZ peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'antifongique. Le posaconazole, l'isavuconazole, l'itraconazole ou le fluconazole peuvent augmenter les concentrations du darunavir (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp). Non étudié. L'utilisation systémique concomitante de clotrimazole et darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de darunavir et/ou de clotrimazole, darunavir ASC24h ? 33 % (sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population).	La prudence est justifiée surveillance clinique est Lorsqu'une co-administr nécessaire, la dose journ d'itraconazole ne doit pa mg.
MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	Non étudié. L'utilisation concomitante de la colchicine et de darunavir, co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter l'exposition à la colchicine (inhibition du CYP 3A et/ou de la P-gp).	Une réduction de la dose ou une interruption du tra colchicine est recommar patients avec une fonctio hépatique normale si un DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de nécessaire. L'utilisation concomitante SANDOZ co-administré dose de ritonavir et de c patients atteints d'insuffi ou rénale est contre indi rubriques 4.3 et 4.4).
ANTIPALUDEENS		

Artéméther/ Luméfantrine 80/480 mg, 6 doses à 0, 8, 24, 36, 48, et 60 heures	artéméther ASC ? 16 % artéméther C_{min} ? artéméther C_{max} ? 18 % dihydro-artémisinine ASC ? 18 % dihydro-artémisinine C_{min} ? dihydro-artémisinine C_{max} ? 18 % luméfantrine ASC ? 175 % luméfantrine C_{min} ? 126 % luméfantrine C_{max} ? 65 % darunavir ASC ? darunavir C_{min} ? 13 % darunavir C_{max} ?	DARUNAVIR SANDOZ artéméther/luméfantrine utilisés en association sa posologique ; cependant l'augmentation de l'expo luméfantrine, l'associatio avec prudence.
ANTI-MYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine Rifapentine	Non étudié. La rifapentine et la rifampicine sont des puissants inducteurs du CYP3A et il a été montré que la rifapentine et la rifampicine provoquaient d'importantes diminutions des concentrations d'autres inhibiteurs de protéase, ce qui peut entraîner un échec virologique et le développement de résistances (induction de l'enzyme CYP450). Lors d'essais, avec d'autres anti-protéases associées à une faible dose de ritonavir, visant à compenser cette diminution d'exposition par une augmentation de dose, une fréquence élevée de réactions hépatiques a été observée avec la rifampicine.	L'association de la rifape DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de recommandée. L'association de la rifam DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de contre-indiquée (voir rub

Rifabutine 150 mg un jour sur deux	rifabutine ASC** ? 55 % rifabutine C_{min}** ? ND rifabutine C_{max}** ? darunavir ASC ? 53 % darunavir C_{min} ? 68 % darunavir C_{max} ? 39 % ** somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-O-désacétylé) L'étude d'interaction a montré une exposition systémique quotidienne à la rifabutine comparable entre le traitement par la rifabutine seule à la dose de 300 mg une fois par jour et le traitement par la rifabutine à la dose de 150 mg un jour sur deux associé à DARUNAVIR SANDOZ/ritonavir (600 mg/100 mg deux fois par jour) avec une augmentation d'environ 10 fois de l'exposition quotidienne au métabolite actif 25-O-désacétylrifabutine. De plus, l'ASC de la somme des formes actives de la rifabutine (molécule mère + métabolite 25-O-désacétyle) a été multipliée par 1,6, tandis que la C_{max} restait comparable. Aucune donnée sur la comparaison avec la dose de référence de 150 mg une fois par jour n'est disponible. (La rifabutine est un inducteur et un substrat du CYP3A). Une augmentation de l'exposition systémique au darunavir a été observée lorsque DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec 100 mg de ritonavir était co-administré avec 150 mg de rifabutine un jour sur deux.	Une réduction de la dos 75 % par rapport à la do 300 mg/jour (soit rifabuti sur deux) et une surveill effets indésirables liés à justifiée chez les patient l'association avec DARU co-administré avec le rit problèmes de tolérance, augmentation suppléme l'espacement des doses et/ou une surveillance d de rifabutine doivent êtr recommandations officie prises en compte pour le tuberculose chez les pat le VIH. Sur la base du profil de t DARUNAVIR SANDOZ / l'augmentation de l'expo en présence de rifabutin pas une adaptation posc DARUNAVIR SANDOZ / Sur la base d'une modél pharmacocinétique, cett dose de 75 % s'applique patients recevant la rifab autres que 300 mg/jour.
ANTICANCÉREUX		

Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Evérolimus Irinotécan	Non étudié. DARUNAVIR SANDOZ est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces anticancéreux (inhibition du CYP3A).	Les concentrations de c peuvent être augmentée administration avec DAR SANDOZ co-administré dose de ritonavir conduis accru d'effets indésirable associés à ces médicam est nécessaire lorsque l' anticancéreux est assoc SANDOZ boosté. L'utilisation concomitant ou de l'irinotécan et de D SANDOZ co-administré dose de ritonavir n'est p
ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES		
Quétiapine	Non étudié. DARUNAVIR SANDOZ est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces antipsychotiques. (inhibition du CYP3A)	L'administration concom DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de quétiapine est contre-ind peut augmenter la toxici quétiapine. Des concent quétiapine peuvent entra Voir rubrique 4.3.
Perphénazine Rispéridone Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindole	Non étudié. DARUNAVIR SANDOZ est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces antipsychotiques (inhibition du CYP3A, CYP2D6 et/ou de la P- gp).	Une diminution de la pos nécessaire pour ces mé lorsqu'ils sont co-admini DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de L'administration concom DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de lurasidone, le pimozide contre-indiquée (voir rub
?-BLOQUANTS		
Carvédilol Métoprolol Timolol	Non étudié. DARUNAVIR SANDOZ est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces ?–bloquants (inhibition du CYP2D6).	Une surveillance clinique recommandée lors de la de DARUNAVIR SANDO bloquants. Une plus faib bloquant doit être envisa
INHIBITEURS DE CANAUX CALCIQUES		
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Non étudié. DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de canaux calciques (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6).	Une surveillance clinique thérapeutiques et secon recommandée lorsque c sont co-administrés avec SANDOZ co-administré dose de ritonavir.

CORTICOSTÉROÏDES		
Corticoïdes principalement métabolisés par le CYP3A (incluant la bétaméthasone, le budésonide, le fluticasone, la mométasone, la prednisone et le triamcinolone)	Fluticasone : au cours d'une étude clinique conduite chez des sujets sains, au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 ?g de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement, alors que les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (avec un intervalle de confiance à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing et une inhibition des fonctions surrénaliennes ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et du fluticasone inhalé ou administré par voie nasale. Les effets d'une exposition systémique élevée du fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus. Autres corticoïdes : interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu' ils sont co-administrés avec DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique.	L'utilisation concomitant SANDOZ co-administré dose de ritonavir et de c voies d'administration) q métabolisés par le CYP3 le risque de développem systémiques des cortico syndrome de Cushing et surrénalien. La co-admir corticoïdes métabolisés n'est pas recommandée bénéfices potentiels pou supérieurs aux risques, doit être surveillé pour d d'éventuels effets systér corticoïdes. D'autres corticoïdes, mo métabolisme du CYP3A béclométasone, doivent particulier pour l'utilisatio
Dexaméthasone (par voie systémique)	Non étudié. La dexaméthasone peut diminuer l'exposition au darunavir (induction du CYP3A).	La dexaméthasone par v doit être utilisée avec pr lorsqu'elle est associée SANDOZ co-administré dose de ritonavir.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		

Bosentan	Non étudié. L'utilisation concomitante du bosentan et du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du bosentan. Le bosentan est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou de son booster pharmacocinétique (induction du CYP 3A).	En cas d'administration DARUNAVIR SANDOZ de ritonavir, la tolérance être surveillée. La co-administration de SANDOZ associé au col bosentan n'est pas reco
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)		
Inhibiteurs de protéase NS3-4A		
Elbasvir/grazoprévir	DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter l'exposition au grazoprévir (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B).	L'utilisation concomitant SANDOZ co-administré dose de ritonavir et d'elb est contre-indiquée (voir
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, DARUNAVIR SANDOZ boosté peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition de la P-gp, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3).	La co-administration de SANDOZ boosté avec glécaprévir/pibrentasvir recommandée.
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Non étudié. Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques de darunavir et ritonavir (induction du CYP450).	DARUNAVIR SANDOZ une faible dose de ritona être utilisé avec des proc millepertuis (*Hypericum* rubrique 4.3). Chez un p du millepertuis, il convien millepertuis et, si possibl charge virale. L'expositio également l'exposition a augmenter à l'arrêt du m inducteur peut persister 2 semaines après l'arrêt le millepertuis.
INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE		
Lovastatine Simvastatine	Non étudié. Il est attendu que les concentrations plasmatiques de la lovastatine et de la simvastatine soient augmentées de manière importante lorsqu'ils sont co-administrés avec le darunavir associé à une faible dose de ritonavir (inhibition du CYP3A).	L'augmentation des con plasmatiques de la lovas simvastatine peut provo myopathies, incluant des L'utilisation concomitant SANDOZ co-administré dose de ritonavir avec la simvastatine est donc co (voir rubrique 4.3).

Atorvastatine 10 mg une fois par jour	atorvastatine ASC ? 3-4 fois atorvastatine C_{min} ? ?5,5-10 fois atorvastatine C_{max} ? ?2 fois #darunavir/ritonavir	Lorsque l'administration de DARUNAVIR SANDO avec une faible dose de souhaitée, il est recomm par une dose d'atorvasta fois par jour. Une augme progressive de la dose d peut être envisagée en f réponse clinique.
Pravastatine 40 mg en dose unique	pravastatine ASC ? 81 %¶ pravastatine C_{min} ND pravastatine C_{max} ? 63 % ¶ une augmentation jusqu'à 5 fois a été observée chez un nombre limité de sujets.	Lorsque l'association de DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de souhaitée, il est recomm par la dose de pravastat possible et d'augmenter l'effet clinique recherché la tolérance.
Rosuvastatine 10 mg une fois par jour	rosuvastatine ASC ? 48 %? rosuvastatine C_{max} ? 144 %? ? sur la base de données publiées avec darunavir/ritonavir.	Lorsque l'administration rosuvastatine et de DAR SANDOZ co-administré dose de ritonavir est néc recommandé de débuter rosuvastatine la plus faib d'augmenter la dose jus l'effet clinique recherché la tolérance.
AUTRES HYPOLIPIDEMIANTS		
Lomitapide	En théorie, DARUNAVIR SANDOZ boosté devrait augmenter l'exposition au lomitapide en cas de co-administration. (inhibition du CYP3A).	La co-administration est (voir rubrique 4.3).
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2		
Ranitidine 150 mg deux fois par jour	#darunavir ASC ? #darunavir C_{min} ? #darunavir C_{max} ?	DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de co-administré avec les a récepteurs H_2 sans adap posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Evérolimus	Non étudié. L'exposition à ces immunosuppresseurs sera augmentée en cas de co-administration avec DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir (inhibition du CYP3A).	Un suivi des concentrati immunosuppresseur doi cas de co-administration L'utilisation concomitante et de DARUNAVIR SAN administré avec une faib ritonavir n'est pas recom
AGONISTES BETA INHALÉS		

Salmétérol	Non étudié. L'utilisation concomitante du salmétérol et du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du salmétérol.	L'utilisation concomitant de DARUNAVIR SANDO avec une faible dose de recommandée. Cette as entraîner une augmenta d'évènement indésirable avec le salmétérol, inclu allongement du QT, des une tachycardie sinusale
ANALGÉSIQUES OPIOÏDES / TRAITEMENT DE SUBSTITUTION		
Méthadone Dose individuelle allant de 55 mg à 150 mg une fois par jour	R(-) méthadone ASC ? 16 % R(-) méthadone C_{min} ? 15 % R(-) méthadone C_{max} ? 24 %	Aucune adaptation poso méthadone n'est nécess l'initiation de la co-admir DARUNAVIR SANDOZ/ Cependant, une augmer posologique de la métha nécessaire lors d'une co long cours en raison de métabolisme par le riton conséquence, une surve est recommandée, puisq nécessaire d'adapter le d'entretien chez certains
Buprénorphine/naloxone 8/2 mg-16/4 mg une fois par jour	buprénorphine ASC ? 11 % buprénorphine C_{min} ? buprénorphine C_{max} ? 8 % nor-buprénorphine ASC ? 46 % nor-buprénorphine C_{min} ? 71 % nor-buprénorphine C_{max} ? 36 % naloxone ASC ? naloxone C_{min} ND naloxone C_{max} ?	La significativité clinique des paramètres pharma nor-buprénorphine n'a p Une adaptation de la po buprénorphine lors de la avec DARUNAVIR SAN n'apparait pas nécessair surveillance clinique atte de toxicité aux opioïdes recommandée.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, DARUNAVIR SANDOZ boosté peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)	Une surveillance cliniqu recommandée en cas de de DARUNAVIR SANDO ces analgésiques.
CONTRACEPTIFS À BASE D'OESTROGÈNES		

Drospirénone Ethinylestradiol (3 mg/ 0,02 mg une fois par jour) Ethinylestradiol Noréthistérone 35 µg/1 mg une fois par jour	Non étudié avec darunavir/ritonavir. éthinylestradiol ASC ? 44 % ? éthinylestradiol C_{min} ? 62 % ? éthinylestradiol C_{max} ? 32 % ? noréthistérone ASC ? 14 % ? noréthistérone C_{min} ? 30 % ? noréthistérone C_{max} ? ? ? avec darunavir/ritonavir	Lorsque DARUNAVIR S administré avec un prod drospirénone, une surve recommandée en raison d'hyperkaliémie. Des mesures contracept ou supplémentaires sont lorsque des contraceptif d'œstrogène sont co-adm DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de signes cliniques de défic doivent être surveillés ch recevant des œstrogène traitement hormonal sub
ANTAGONISTES OPIOÏDES		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de et du naloxegol est contr
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE, TYPE 5 (PDE-5)		
Dans le traitement des troubles de l'érection Avanafil Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Au cours d'une étude d'interaction#, il a été observé une exposition systémique au sildénafil comparable après une prise unique de 100 mg de sildénafil administré seul et après une prise unique de 25 mg de sildénafil co-administré avec DARUNAVIR SANDOZ et une faible dose de ritonavir.	L'association de l'avanaf DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de contre-indiquée (voir rub L'utilisation concomitante inhibiteurs de la PDE5 p des troubles de l'érection DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de faire avec précaution. Si sildénafil, vardénafil ou t indiqué en co-administra DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de posologies recommandé suivantes : sildénafil à d dépassant pas 25 mg su vardénafil à dose unique pas 2,5 mg sur 72 heure dose unique ne dépassa 72 heures.

Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil	Non étudié. L'utilisation concomitante du sildénafil ou du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du sildénafil ou du tadalafil (inhibition du CYP3A)	Il n'a pas été établi de d bien tolérée du sildénafil traitement de l'hyperten pulmonaire co-administr DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de risque d'évènements ind associés au sildénafil (in visuels, hypotension, ére syncope) est plus élevé. co-administration de DA SANDOZ co-administré dose de ritonavir et du s est utilisé dans le traitem l'hypertension artérielle contre-indiquée (voir rub administration du tadala traitement de l'hyperten pulmonaire avec DARU co-administré avec une ritonavir n'est pas recom
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Oméprazole 20 mg une fois par jour	#darunavir ASC ? #darunavir C_{min} ? #darunavir C_{max} ?	DARUNAVIR SANDOZ avec une faible dose de co-administré avec les in pompe à protons sans a posologique.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		

Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam (par voie parentérale) Zolpidem Midazolam (par voie orale) Triazolam	Non étudié. Les sédatifs/hypnotiques sont principalement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec DARUNAVIR SANDOZ/ritonavir peut entraîner une forte augmentation des concentrations de ces médicaments. Si le midazolam par voie parentérale est co-administré avec DARUNAVIR SANDOZ co-administré avec une faible dose de ritonavir, ceci peut entraîner une importante augmentation de la concentration de cette benzodiazépine. Les données sur l'utilisation concomitante du midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation, de 3 à 4 fois, des taux plasmatiques du midazolam.	Une surveillance cliniqu recommandée lors de la de DARUNAVIR SANDO sédatifs/hypnotiques et u la posologie des sédatifs être envisagée. Si le midazolam par voie co-administré avec DAR SANDOZ co-administré dose de ritonavir, cela d dans une unité de soins dans une structure simil une surveillance cliniqu prise en charge médical cas de dépression respi sédation prolongée. Une posologique du midazol envisagée, particulièrem dose de midazolam est L'utilisation de triazolam par voie orale avec DAR SANDOZ co-administré dose de ritonavir est con rubrique 4.3)
TRAITEMENT DE L'EJACULATION PRECOCE		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de avec la dapoxétine est c
MEDICAMENTS UROLOGIQUES		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudié.	Utiliser avec précaution. effets indésirables de la de la solifénacine, une r dose de la fésotérodine solifénacine peut être né

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant DARUNAVIR SANDOZ doivent être informées qu’elles ne doivent pas allaiter.

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d’emploi

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

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
peu fréquent	*herpes simplex*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
peu fréquent	thrombocytopénie, neutropénie, anémie, leucopénie
rare	hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	
peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, hypersensibilité (médicamenteuse)
Affections endocriniennes	
peu fréquent	hypothyroïdisme, augmentation de la thyréostimuline sanguine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquent	diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie
peu fréquent	goutte, anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids, prise de poids, hyperglycémie, insulinorésistance, diminution des lipoprotéines de haute densité, augmentation de l'appétit, polydipsie, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine
Affections psychiatriques	
fréquent	insomnie
peu fréquent	dépression, désorientation, anxiété, troubles du sommeil, rêves anormaux, cauchemars, diminution de la libido
rare	état confusionnel, troubles de l'humeur, agitation
Affections du système nerveux	
fréquent	céphalées, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses

peu fréquent	léthargie, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, somnolence
rare	syncope, convulsion, agueusie, troubles du rythme des phases du sommeil
Affections oculaires	
peu fréquent	hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire
rare	trouble de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
peu fréquent	infarctus du myocarde, angine de poitrine, allongement de l'intervalle QT, tachycardie
rare	infarctus aigu du myocarde, bradycardie sinusale, palpitations
Affections vasculaires	
peu fréquent	hypertension, rougeurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
peu fréquent	dyspnée, toux, épistaxis, irritation de la gorge
rare	rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
très fréquent	diarrhée
fréquent	vomissements, nausées, douleurs abdominales, augmentation de l'amylase sanguine, dyspepsie, distension abdominale, flatulences
peu fréquent	pancréatite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, stomatite aphteuse, haut-le-cœur, sécheresse buccale, gêne abdominale, constipation, augmentation de la lipase, éructation, dysesthésie orale
rare	stomatite, hématémèse, chéilite, lèvres sèches, langue chargée
Affections hépatobiliaires	
fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase
peu fréquent	hépatite, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatomégalie, augmentation des transaminases, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la gamma-glutamyltransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquent	éruptions cutanées (comprenant le type maculaire, maculopapulaire, papulaire, érythémateux et prurigineux), prurit

peu fréquent	œdème de Quincke, éruption cutanée généralisée, dermatite allergique, urticaire, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, alopécie, acné, peau sèche, pigmentation des ongles
rare	DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, dermatite, dermatite séborrhéique, lésion de la peau, xérodermie
rare indéterminée	syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), pustulose exanthématique aiguë généralisée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
peu fréquent	myalgies, ostéonécrose, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgie, douleurs aux extrémités, ostéoporose, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine
rare	raideur musculo-squelettique, arthrite, raideur articulaire
Affections du rein et des voies urinaires	
peu fréquent	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, néphrolithiase, augmentation de la créatininémie, protéinurie, bilirubinurie, dysurie, nycturie, pollakiurie
rare	diminution de la clairance rénale de la créatinine, néphropathie cristalline§
Affections des organes de reproduction et du sein	
peu fréquent	dysfonctionnement érectile, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquent	asthénie, fatigue
peu fréquent	pyrexie, douleur thoracique, œdème périphérique, malaise, sensation de chaleur, irritabilité, douleur
rare	frissons, sensation d'état anormal, xérosis

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

Description des effets indésirables particuliers

Eruptions cutanées

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

Au cours du développement clinique du raltégravir chez les patients prétraités, des éruptions cutanées ont été plus fréquemment observées avec les associations contenant darunavir/ritonavir + raltégravir qu'avec les associations contenant darunavir/ritonavir sans raltégravir ou raltégravir sans darunavir/ritonavir, quel que soit le lien de causalité établi avec le

médicament. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au traitement sont survenues à des fréquences similaires. Les fréquences des éruptions cutanées ajustées à la durée d'exposition ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patient- années (PA) quel que soit le lien de causalité établi ; et respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA pour les éruptions liées au traitement. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entrainé d'arrêt de traitement (voir rubrique 4.4).

Paramètres métaboliques

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

Troubles musculo-squelettiques

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

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

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

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

Saignement chez les patients hémophiles

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

Population pédiatrique

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

- 80 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV qui ont reçu des comprimés de darunavir avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

- 21 enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant de 10 kg à 20 kg (dont 16 pesant de15 kg à 20 kg), infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV qui ont reçu la suspension buvable de darunavir avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

- 12 enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, infectés par le VIH-1 et naïfs d'ARV, qui ont reçu des comprimés de darunavir avec du ritonavir à faible dose une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

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

Autres populations particulières

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Activité antivirale *in vitro*

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

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

Résistance

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

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

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

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

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

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

	ARTEMIS Semaine 192	ODIN Semaine 48		TITAN Semaine 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N = 343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour N = 294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour N = 296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour N = 298

Nombre total d'échec virologiques[a], n (%) Rebonds Absence de réponse	55 (16,0 %) 39 (11,4 %) 16 (4,7 %)	65 (22,1 %) 11 (3,7 %) 54 (18,4 %)	54 (18,2 %) 11 (3,7 %) 43 (14,5 %)	31 (10,4 %) 16 (5,4 %) 15 (5,0 %)
Nombre de sujets en échec virologique, avec des données génotypiques à l'inclusion et au moment de l'échec, ayant développé des mutations[b], n/N				
Mutations primaires (majeures) aux IP Mutations de résistance aux IP	0/43 4/43	1/60 7/60	0/42 4/42	6/28 10/28
Nombre de sujets en échec virologique, avec des données phénotypiques à l'inclusion et au moment de l'échec, montrant une perte de sensibilité aux IP comparativement à l'inclusion, n/N				
IP darunavir amprénavir atazanavir indinavir lopinavir saquinavir tipranavir	0/39 0/39 0/39 0/39 0/39 0/39 0/39	1/58 1/58 2/56 2/57 1/58 0/56 0/58	0/41 0/40 0/40 0/40 0/40 0/40 0/41	3/26 0/22 0/22 1/24 0/23 0/22 1/25

[a] algorithme TLOVR excluant les échecs non virologiques basé sur l'ARN VIH-1 50 copies/ml, excepté pour TITAN (ARN VIH-1 400 copies/mL).

[b] listes IAS-USA.

Résistance croisée

Pour 90 % de 3 309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir le facteur multiplicatif de la CE50 (*fold change* ou FC) du darunavir était inférieur à 10, ceci montrant que les virus résistants à la plupart des inhibiteurs de protéase restent sensibles au darunavir.

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

Données cliniques

Patients adultes

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

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

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

TITAN est un essai randomisé, contrôlé, en ouvert de phase III comparant du darunavir co-administré avec le ritonavir (600/100 mg deux fois par jour) *versus* lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités par des ARV, naïfs de lopinavir. Les deux groupes ont reçu un Traitement Optimisé (TO) comportant au moins 2 antirétroviraux (INTI avec ou sans INNTI).

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

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

[a] Imputations selon l'algorithme TLOVR.

[b] Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse.

[c] NC = F.

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

ODIN est 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 prétraités par des ARV qui, à l'inclusion, ne présentaient aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) au test de résistance génotypique et avaient un taux d'ARN du VIH-1> 1 000 copies/mL. L'analyse d'efficacité est basée sur les données à 48 semaines de traitement (voir tableau ci-dessous). Les deux groupes ont utilisé un traitement optimisé (TO) avec ? 2 INTI.

ODIN			
Résultats	darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TO N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TO N = 296	Différence entre les traitements (IC 95 % de la différence)

ARN du VIH-1	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6.1 ; 8.5)[b]
50 copies/mL[a]	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0 ; 11,9)
Avec ARN du VIH-1 à l'inclusion (copies/mL)	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2 ; 7,7)
100 000	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1 ; 10,3)
? 100 000	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5 ; 17,8)
Avec taux de CD4+ à l'inclusion (x 10^6 cellules/L)	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4 ; 15,6)
? 100	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0 ; 12,6)
100	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Avec une souche VIH-1	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0 ; -5,3)
Type B			
Type AE			
Type C			
Autre[c]			
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.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour ne doit pas être utilisé chez les patients prétraités par des ARV présentant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir ou avec un taux d'ARN du VIH-1 ? 100 000 copies/mL ou un taux de CD4+ 100 cellules x106 /L (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées.

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

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

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

[a] Imputations selon l'algorithme TLOVR.

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

[c] Intervalle de confiance à 95 %.

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

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

Génotype ou phénotype à l'inclusion et réponse virologique

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

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

	Nombre de mutations à l'inclusion[a]				**FC DRV à l'inclusion[b]**			
Réponse (ARN VIH-1 50 copies/ml à la semaine 24) %, n/N	**Réponse globale**	**0-2**	**3**	**? 4**	**Réponse globale**	**? 10**	**10-40**	**> 40**

Tous les patients	45 % 455/1 014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1 014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Patients ne recevant pas/réutilisant ENF[c]	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7% 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Patients recevant pour la première fois ENF[d]	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

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

[b] fold change de CE_{50}.

[c] ?Patients ne recevant pas/réutilisant ENF? : patients qui n'ont pas utilisé ENF ou qui ont utilisé ENF mais pas pour la première fois.

[d] ?Patients recevant pour la première fois ENF? : patients qui ont utilisé ENF pour la première fois.

Population pédiatrique

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

Population pédiatrique prétraitée par des ARV âgée de 6 ans à 18 ans et pesant au moins 20 kg

DELPHI est un essai en ouvert de phase II évaluant la pharmacocinétique, la tolérance, la sécurité d'emploi et l'efficacité du darunavir associé au ritonavir à faible dose chez 80 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV. Ces patients ont reçu darunavir/ritonavir deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques en fonction du poids). La réponse virologique a été définie comme une diminution de la charge virale plasmatique de l'ARN du VIH-1 d'au moins 1,0 $\log_{10}$ par rapport à l'inclusion.

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

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

[a] Imputations selon l'algorithme TLOVR.

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

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

Population pédiatrique prétraitée par des ARV âgée de 3 ans à 6 ans

La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du darunavir/ritonavir deux fois par jour associé à d'autres médicaments antirétroviraux ont été évaluées chez 21 enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant de 10 kg à 20 kg infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV dans l'essai de phase II ARIEL, en ouvert.

Ces patients ont reçu une posologie variable en fonction du poids et en deux prises par jour, les patients pesant 10 kg à 15 kg ont reçu darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg deux fois par jour et les patients pesant de 15 kg à 20 kg ont reçu darunavir/ritonavir 375/50 mg deux fois par jour. A la 48è semaine, la réponse virologique, définie comme le pourcentage de patients ayant une charge virale plasmatique confirmée 50 copies/ml d'ARN VIH-1, a été évaluée chez 16 enfants pesant de 15 kg à 20 kg et 5 enfants pesant de 10 kg à 15 kg recevant darunavir/ritonavir en association à d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de posologie en fonction du poids corporel).

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

[a] Imputations selon l'algorithme TLOVR.

[b] NC = F.

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

Grossesse et période post-partum

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de darunavir, co-administré avec le ritonavir, ont été évaluées à la fois chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH-1.

L’exposition au darunavir a été plus importante chez les patients VIH-1 positifs que chez les sujets sains.

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

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

Absorption

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

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

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

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

Distribution

Le darunavir est lié à environ 95 % aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l’?1-glycoprotéine acide.

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

Biotransformation

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

Élimination

Après une dose de 400/100 mg de ^{14}C-darunavir associé au ritonavir, environ 79,5 % et 13,9 % de la dose de ^{14}C-darunavir administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et

dans l'urine. Le darunavir inchangé n'a été retrouvé qu'à environ 41,2 % et 7,7 % de la dose administrée respectivement dans les fèces et dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir a été d'environ 15 heures lorsqu'il était associé au ritonavir. La clairance intraveineuse du darunavir seul (150 mg) et en présence de ritonavir à faible dose a été respectivement de 32,8 L/h et 5,9 L/h.

Populations particulières

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

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

Personnes âgées

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

Sexe

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

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

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

Grossesse et période post-partum

L'exposition au darunavir total et au ritonavir total, après la prise de darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour et darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, était généralement plus faible pendant la grossesse que pendant la période post-partum.

Cependant, pour le darunavir non-lié (c'est-à-dire actif), les paramètres pharmacocinétiques étaient moins diminués pendant la grossesse que pendant la période post-partum, en raison d'une augmentation de la fraction non-liée du darunavir pendant la grossesse par rapport à la période postpartum.

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

Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	**Deuxième trimestre de grossesse (n = 12)[a]**	**Troisième trimestre de grossesse (n = 12)**	**Période post-partum (6-12 semaines) (n = 12)**
C_{max}, ng/mL	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
ASC_{12h}, ng.h/mL	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340

C_{min}, ng/mL[b]	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

[a] n = 11 pour l'ASC12h.

Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum			
Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	**Deuxième trimestre de grossesse (n = 17)**	**Troisième trimestre de grossesse (n = 15)**	**Période post-partum (6-12 semaines) (n = 16)**
C_{max}, ng/mL	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
ASC_{24h}, ng.h/mL	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min}, ng/mL	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

Dans une étude menée chez le rat, le nombre de corps lutéaux et d'implantations a diminué en présence de materno-toxicité. En dehors de ces effets, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec des doses de darunavir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et des niveaux d'exposition inférieurs (ASC diminuée de 0,5 fois) à ceux observés à la dose

recommandée chez l'homme. Jusqu'à des doses similaires, il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le darunavir administré seul chez le rat et le lapin ni chez la souris traitée en association avec le ritonavir. Les niveaux d'exposition étaient plus bas que ceux observés à la dose recommandée chez l'homme. Dans une étude de développement pré et postnatal chez le rat, le darunavir administré avec ou sans ritonavir a entraîné une diminution transitoire de la prise de poids de la progéniture pendant la période de pré-sevrage et un faible retard dans l'ouverture des yeux et des oreilles. Le darunavir associé au ritonavir a entraîné une diminution du nombre des rats nouveau-nés qui ont montré une réaction d'alarme au 15^{e} jour de l'allaitement et a entraîné une diminution de la survie des nouveau-nés pendant l'allaitement. Ces effets peuvent être secondaires à l'exposition des petits à la substance active via le lait et/ou une toxicité maternelle.

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E 460)
Crospovidone (type A) (E 1202)
Silice colloïdale anhydre (E 551)
Stéarate de magnésium (E 470b)

Pelliculage du comprimé :

Poly(alcool vinylique) (E 1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talc (E 553b)
Jaune orangé S (E 110)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Pour les plaquettes : 18 mois.
Pour les flacons : 30 mois.
Durée de conservation après première ouverture du flacon : 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour les plaquettes : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Pour les flacons : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Conditions de conservation après première ouverture du flacon : à conservation à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des flacons (PEHD) avec un bouchon sécurité enfant en polypropylène (PP), sous plaquettes prédécoupées (Aluminium/PVC/PE/PVDC) ou sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/PE/PVDC).
Boîte :
Flacon : 60, 120 (2x60), 180 (3x60), 240 (4x60) comprimés pelliculés.
Plaquette : 10, 30, 60, 90, 120 comprimés pelliculés.
Plaquette unitaire : 60 x 1 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 275 6 8 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 301 275 7 5 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 301 275 8 2 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 301 276 0 5 : 60 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes unitaires prédécoupées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 301 276 1 2 : 60 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant (PP).
- 34009 550 476 0 5 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 550 476 1 2 : 120 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 550 476 2 9 : Conditionnement multiple de 120 (2 boîtes de 60) comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant (PP).
- 34009 550 476 3 6 : Conditionnement multiple de 180 (3 boîtes de 60) comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant (PP).
- 34009 550 476 4 3 : Conditionnement multiple de 240 (4 boîtes de 60) comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant (PP).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.