

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrPREZCOBIX®

darunavir (sous forme d'éthanolate de darunavir)/cobicistat
comprimés pelliculés (800 mg/150 mg)

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

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
18 juin 2014

Date de révision :
3 mars 2023

Numéro de contrôle : 268359

© 2023 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

2 CONTRE-INDICATIONS	2022-08
--------------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ..	18

8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
9.1	Interactions médicamenteuses graves	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	40
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	41
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	41
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
10.1	Mode d'action	41
10.2	Pharmacodynamie.....	41
10.3	Pharmacocinétique	42
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	48
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		49
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	49
14	ÉTUDES CLINIQUES	50
14.1	Études cliniques par indication.....	50
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	53
15	MICROBIOLOGIE.....	55
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	58
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT-E-S		62

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PREZCOBIX[®] (darunavir/cobicistat), une association à dose fixe de darunavir et de cobicistat, administré en concomitance avec d'autres antirétroviraux est indiqué dans le traitement de l'infection au VIH chez les patients adultes n'ayant jamais été traités et chez ceux ayant déjà été traités qui ne présentent pas de mutations associées à une résistance (MAR) au darunavir.

Pour une description des données cliniques et de la posologie à l'appui de cette indication, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

L'innocuité et l'efficacité de PREZCOBIX[®] n'ont pas été établies chez les enfants (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques sur PREZCOBIX[®] n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'ils répondaient au traitement différemment des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration et de la surveillance du traitement par PREZCOBIX[®] chez les patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie ou de pharmacothérapie concomitante (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

PREZCOBIX[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

L'administration de PREZCOBIX[®] est contre-indiquée en concomitance avec des médicaments dont la clairance dépend en grande partie du système CYP3A et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves ou menaçant le pronostic vital (agents à index thérapeutique étroit). Le darunavir et le cobicistat sont tous les deux des substrats de l'isoforme CYP3A. L'administration concomitante de PREZCOBIX[®] et d'inducteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée, car elle pourrait diminuer l'exposition au darunavir et au cobicistat et entraîner une perte potentielle d'efficacité du darunavir ainsi qu'une possible résistance. Les médicaments qui sont contre-indiqués avec PREZCOBIX[®] sont énumérés dans le Tableau 1 (voir également [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 4).

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec PREZCOBIX®

Classe de médicaments	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec PREZCOBIX®
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1	alfuzosine
Antiarythmiques/antiangineux	amiodarone, dronedarone, ivabradine, lidocaïne (systémique)
Anticoagulants oraux directs (AOD)	apixaban, dabigatran, rivaroxaban
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
Antigoutteux	colchicine (chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique)
Antimycobactériens	rifampicine
Antiviraux (antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C [VHC])	elbasvir/grazoprévir
Dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine
Produits à base de plantes	millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase/ autres agents réduisant les lipides sériques	lovastatine, simvastatine lomitapide
Bêta agonistes en inhalation	salmétérol
Neuroleptiques	lurasidone, pimozide
Antagonistes des opioïdes	naloxéol
Inhibiteurs de la PDE-5	sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire	ticagrélol
Sédatifs/hypnotiques	triazolam

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

PREZCOBIX® est composé de darunavir, un inhibiteur de la protéase du VIH et de cobicistat, un agent de potentialisation pharmacocinétique.

Une fois le traitement par PREZCOBIX® commencé, les patients ne doivent pas modifier la dose ni interrompre le traitement sans en avoir reçu la directive d'un professionnel de la santé. Si l'abandon du traitement par les composants de PREZCOBIX® est indiqué, si une modification de la dose de darunavir est nécessaire ou si les patients sont incapables d'avaler le comprimé PREZCOBIX®, le darunavir et le cobicistat sont aussi offerts dans des formes posologiques séparées. Se reporter aux renseignements thérapeutiques respectifs pour connaître l'utilisation correcte de ces produits.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Le schéma posologique oral recommandé pour PREZCOBIX® chez les patients ayant déjà été traités ou non par des antirétroviraux et qui ne présentent pas de mutations associées à une résistance (MAR) au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) est d'un comprimé, à prendre une fois par jour avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition à PREZCOBIX® (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#), [Effets des aliments sur l'absorption orale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé d'effectuer un test génotypique chez tous les patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral. S'il n'est pas possible d'effectuer le test et qu'un traitement par le darunavir est envisagé,

- il est recommandé d'administrer PREZCOBIX® seulement aux patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéase.
- il n'est pas recommandé d'administrer PREZCOBIX® aux patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéase. PREZISTA® doit être administré plutôt que PREZCOBIX®. Voir la monographie de PREZISTA® pour connaître les recommandations posologiques.

Patients pédiatriques

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans la population pédiatrique.

Patients âgés

Il n'existe pas de données suffisantes quant à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus. En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi de PREZCOBIX® chez les patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie ou de pharmacothérapie concomitante (voir [1 INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Grossesse et période post-partum

PREZCOBIX® n'est pas recommandé chez la femme enceinte en raison d'une diminution significative de l'exposition au darunavir et au cobicistat pendant la grossesse.

Il ne faut pas instaurer de traitement par PREZCOBIX® pendant la grossesse. Les femmes sous PREZCOBIX® qui deviennent enceintes doivent changer de traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Dysfonction hépatique

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques concernant l'utilisation de PREZCOBIX® chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'efficacité et l'innocuité de PREZCOBIX® n'ont pas été établies chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le foie. Les résultats des études portant sur le darunavir/ritonavir et sur le cobicistat en monothérapie semblent indiquer qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Un traitement par PREZCOBIX® ne doit pas être instauré en association avec un traitement contenant de l'emtricitabine, de la lamivudine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir chez les patients dont la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 70 mL/min car, en deçà de 50 mL/min, il faut ajuster la dose de ces médicaments, et de tels ajustements posologiques n'ont pas été établis dans le cadre d'un traitement d'association avec PREZCOBIX® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Les comprimés PREZCOBIX® doivent être avalés entiers sans les briser ni les écraser afin d'assurer l'administration de la dose complète.

Prise de didanosine

Comme il est recommandé que la didanosine soit administrée à jeun, celle-ci doit être prise au moins une heure avant ou deux heures après PREZCOBIX® (administré avec des aliments).

4.5 Dose omise

Si le patient n'a pas pris une dose de PREZCOBIX® et que moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, la dose omise doit être prise dès que possible. Si le patient n'a pas pris une dose de PREZCOBIX® et que plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Les doses doivent être prises avec des aliments et ne doivent pas être doublées.

5 SURDOSAGE

L'expérience du surdosage aigu avec PREZCOBIX® est limitée chez l'être humain. Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de solution orale de darunavir seul et jusqu'à 1 600 mg de la préparation en comprimés de darunavir pris en association avec le ritonavir ont été administrées à des volontaires sains sans entraîner de symptômes indésirables.

L'expérience clinique avec le cobicistat administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques est limitée. Dans le cadre de deux études, on a administré une dose unique de cobicistat à 400 mg à un total de 60 sujets sains. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé, et on ne connaît pas les effets associés à des doses supérieures.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à PREZCOBIX®. Le traitement du surdosage de PREZCOBIX® consiste à assurer les mesures de soutien habituelles avec surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Comme le darunavir et le cobicistat se lient en grande partie aux protéines du plasma, la dialyse sera vraisemblablement peu efficace pour éliminer une quantité significative des substances actives.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Forme pharmaceutique, teneur, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé à 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate de darunavir) / 150 mg de cobicistat	cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, hypromellose et stéarate de magnésium. La pellicule du comprimé est constituée d'OPADRY® II rose (polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir).

Description

Comprimés PREZCOBIX®

Les comprimés PREZCOBIX® (darunavir/cobicistat) à 800/150 mg sont roses, ovales et pelliculés; ils renferment une quantité d'éthanolate de darunavir équivalant à 800 mg de darunavir par comprimé et 150 mg de cobicistat. Chaque comprimé porte les inscriptions en creux « 800 » d'un côté et « TG » de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PREZCOBIX® n'est pas un traitement définitif de l'infection au VIH-1 ou du sida. Les patients recevant le darunavir/cobicistat ou toute autre thérapie antirétrovirale peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection au VIH-1.

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

PREZCOBIX® ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec des produits ou traitements contenant du ritonavir ou du cobicistat; PREZCOBIX® ne doit pas être utilisé en association avec l'un de ses composants (darunavir ou cobicistat).

PREZCOBIX® ne doit pas être utilisé en association avec un autre antirétroviral nécessitant une potentialisation pharmacocinétique (p. ex. avec de l'atazanavir, de l'indinavir, du lopinavir ou du saquinavir).

La prudence s'impose lors de l'administration de PREZCOBIX® à des patients qui ont déjà reçu un traitement à base d'inhibiteurs de la protéase. Il est recommandé d'effectuer un test génotypique. Toutefois, s'il n'est pas possible d'effectuer le test, il est recommandé d'administrer PREZCOBIX® seulement aux patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéase (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

En raison de l'inhibition du CYP3A par PREZCOBIX®, la co-administration de PREZCOBIX® et de quétiapine pourrait entraîner une élévation des concentrations de quétiapine. Des réactions indésirables graves et menaçant le pronostic vital liées à la quétiapine ont été signalées lors de

l'utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A. PREZCOBIX® ne doit pas être utilisé en association avec de la quétiapine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Une surveillance et des réductions de dose pourraient être requises si nécessaire.

Cancérogenèse et mutagenèse

Le potentiel cancérigène du darunavir a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Des augmentations liées à la dose de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires ont été observées chez les mâles et les femelles des deux espèces, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat mâle. Ces résultats sont considérés comme peu pertinents pour les êtres humains. D'après les mesures d'ASC, l'exposition au darunavir aux doses étudiées a été inférieure ou approximativement équivalente à l'exposition chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [Génotoxicité](#)).

Le darunavir ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique lors d'une série de tests *in vitro* et *in vivo* comprenant le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [Génotoxicité](#)).

Pour obtenir des renseignements concernant le cobicistat, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [Génotoxicité](#).

Systeme endocrinien et métabolisme

Diabète sucré/hyperglycémie

On a signalé le développement d'un diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré existant et une hyperglycémie pendant la période de surveillance postcommercialisation chez des patients infectés par le VIH et traités par inhibiteurs de la protéase (IP). Certains patients ont dû commencer à recevoir de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux ou ajuster la dose de ces agents afin de traiter ces effets. Certains sujets ont développé une acidocétose diabétique. L'hyperglycémie a persisté chez certains des patients qui ont arrêté de prendre les IP. Comme ces incidents ont été signalés volontairement dans le cadre de la pratique clinique, on ne peut pas faire d'estimation de la fréquence de ces événements et on n'a pas établi de rapport causal entre le traitement par IP et ces événements.

Élévations lipidiques

Le traitement par le darunavir a entraîné dans certains cas une augmentation des concentrations de cholestérol total et de triglycérides. Une évaluation des triglycérides et du cholestérol doit être réalisée avant d'instaurer le traitement par PREZCOBIX® et à intervalles réguliers au cours du traitement. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge en fonction du tableau clinique. Se reporter au Tableau 4 et au Tableau 5 pour des informations complémentaires sur les interactions médicamenteuses potentielles entre PREZCOBIX® et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou d'autres agents réduisant les lipides sériques.

Système sanguin et lymphatique

Une augmentation des saignements, incluant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, a été signalée chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, un facteur VIII additionnel a été administré. Dans plus de la moitié des cas signalés, le traitement par inhibiteurs de la protéase a été poursuivi ou réintroduit. On n'a pas établi de rapport causal entre le traitement par inhibiteur de la protéase et ces événements; cependant, la fréquence des épisodes de saignements doit être étroitement surveillée chez les patients sous PREZCOBIX®.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Dysfonction hépatique

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques concernant l'utilisation de PREZCOBIX® chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il existe toutefois des données pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée prenant soit le darunavir, soit le cobicistat.

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

Pour de plus amples renseignements, consulter les monographies de TYBOST et de PREZISTA®.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatite d'origine médicamenteuse (p. ex. hépatite aiguë, hépatite cytolytique) ont été signalés lors de l'utilisation du darunavir/ritonavir. Dans le cadre du programme de développement clinique du darunavir (n = 3 063), des cas d'hépatite ont été signalés chez 0,5 % des patients recevant un traitement par l'association darunavir/ritonavir.

Des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, mortels pour certains, ont été signalés en période de postcommercialisation. Ils sont en général survenus chez des patients porteurs du VIH avancée et prenant de multiples médicaments en concomitance, ou présentant des comorbidités dont une co-infection de type hépatite B ou C, et/ou développant un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. On n'a pas établi de relation causale avec le traitement par darunavir/ritonavir.

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

Les patients présentant une hépatite B et/ou C chronique et traités avec une association antirétrovirale présentent un risque accru d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement mortels. Il existe actuellement peu d'information sur l'utilisation de PREZCOBIX® chez ces patients.

Avec l'association darunavir/ritonavir, l'incidence des événements indésirables et des anomalies de laboratoire était comparable chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C et les patients qui n'étaient pas co-infectés, à l'exception de l'élévation des enzymes hépatiques. Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C recevant l'association darunavir/ritonavir étaient plus susceptibles de présenter, au départ ou en cours de traitement, un taux élevé de transaminases hépatiques que les patients sans hépatite virale

chronique. Les patients présentant une co-infection chronique par le virus de l'hépatite B et/ou C doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Les patients présentant une dysfonction hépatique préexistante, dont une hépatite chronique B ou C, sont plus fréquemment atteints d'anomalies de la fonction hépatique pendant un traitement antirétroviral combiné. Un suivi approprié est nécessaire avant d'instaurer le traitement par PREZCOBIX® et une surveillance renforcée doit être envisagée chez les patients qui présentent au départ une élévation des taux de transaminases, une hépatite B et/ou C active ou une affection hépatique sous-jacente, surtout pendant quelques mois au début du traitement par PREZCOBIX®. Des signes de dysfonction hépatique nouvelle ou d'aggravation d'une dysfonction hépatique existante (y compris une élévation cliniquement importante des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, sensibilité du foie au toucher et hépatomégalie) chez des patients sous PREZCOBIX® devraient amener le prescripteur à envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Pancréatique

Des cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par le darunavir/ritonavir, notamment chez ceux qui avaient développé une augmentation marquée du taux de triglycérides. Bien qu'une relation de cause à effet avec le darunavir n'ait pas été établie, une élévation marquée des triglycérides est un facteur de risque de développement d'une pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévations lipidiques](#)). Les patients présentant une maladie au VIH avancée peuvent être à risque d'élévation du taux de triglycérides et de pancréatite, et les patients ayant des antécédents de pancréatite peuvent avoir un risque accru de récurrence pendant le traitement par PREZCOBIX®.

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

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

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

Fonction rénale

Effets sur la créatinine sérique

L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'étaient pas affectés de façon significative chez les patients infectés par le VIH présentant une atteinte rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min, n = 20). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une dysfonction rénale grave ou une maladie rénale au stade terminal. Il a été démontré que le cobicistat provoque une diminution de la clairance estimée de la créatinine due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire. Une augmentation du taux de créatinine sérique causée par l'effet

inhibiteur du cobicistat ne dépasse généralement pas 0,4 mg par dL par rapport au départ. Il convient de tenir compte de cet effet lors de l'interprétation des variations de la clairance de la créatinine chez les patients qui commencent un traitement par PREZCOBIX®, notamment lorsqu'il est administré en concomitance avec un médicament pour lequel on recommande des ajustements posologiques en fonction de la clairance estimée de la créatinine. Les recommandations posologiques ne sont pas disponibles pour les médicaments nécessitant un ajustement posologique s'ils sont administrés avec le cobicistat chez des patients présentant une insuffisance rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Il est donc recommandé d'envisager d'autres médicaments qui ne requièrent pas d'ajustements posologiques.

Évaluer la clairance estimée de la créatinine avant d'instaurer le traitement par PREZCOBIX®. Bien que le cobicistat puisse causer une modeste augmentation du taux de créatinine sérique et de faibles baisses de la clairance estimée de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire, l'innocuité rénale chez les patients qui présentent une augmentation confirmée du taux de créatinine sérique supérieure à 0,4 mg par dL, par rapport au départ, doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

Apparition ou aggravation d'une dysfonction rénale lors de l'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil

Des cas de dysfonction rénale, dont certains d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi, ont été signalés lorsque le cobicistat était utilisé en concomitance avec un traitement antirétroviral qui contient du fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF).

- Par conséquent, il ne faut pas administrer le cobicistat en association avec un traitement contenant du ténofovir DF à des patients dont la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 70 mL/min car, en deçà de 50 mL/min, il faut ajuster la dose de ténofovir DF, et de tels ajustements posologiques n'ont pas été établis dans le cadre d'un traitement d'association avec le cobicistat.
- Si le cobicistat est administré en association avec le ténofovir DF, il faut obtenir les données sur la présence au départ de glucose et de protéines dans l'urine, et assurer une surveillance régulière de la clairance estimée de la créatinine ainsi que des taux de glucose et de protéines dans l'urine pendant le traitement.
- Chez les patients atteints ou à risque de dysfonction rénale, il faut mesurer le taux de phosphore sérique.
- Il faut éviter l'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique avec l'association cobicistat/ténofovir DF.

Puisque la clairance rénale du darunavir et du cobicistat est limitée, on ne s'attend pas à une diminution de leur clairance corporelle totale chez les patients ayant une dysfonction rénale. Le darunavir et le cobicistat se lient en grande partie aux protéines plasmatiques, et il est donc peu probable qu'ils soient éliminés en proportion importante par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Sensibilité et résistance

Le darunavir renferme une fraction sulfamide. On doit utiliser PREZCOBIX® (darunavir/cobicistat) avec prudence chez les patients présentant une allergie connue aux sulfamides. On ignore le risque de sensibilité croisée entre les médicaments de la classe des

sulfamides et le darunavir. Dans des études cliniques sur l'association darunavir/ritonavir, l'incidence et la sévérité des éruptions cutanées étaient similaires chez les patients avec et sans antécédents d'allergie aux sulfamides.

Appareil cutané

Réactions cutanées sévères

Dans le cadre du programme de développement clinique (n = 3 063), pendant lequel le darunavir était administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose, des réactions cutanées graves pouvant être accompagnées d'une fièvre et/ou d'une élévation des taux de transaminases ont été rapportées chez 0,4 % des patients. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (< 0,1 %) ont été rapportés. Après la commercialisation du produit, des cas de nécrolyse épidermique toxique, d'éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS [*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) ainsi que des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés très rarement (< 0,01 %). Si des signes ou des symptômes de réactions cutanées graves se développent, il faut arrêter immédiatement le traitement par PREZCOBIX®. Ces signes peuvent comprendre : éruption cutanée grave ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie.

Des éruptions cutanées (de tous grades indépendamment du rapport causal) se sont développées chez 10,3 % des patients traités par le darunavir/ritonavir (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il s'agissait en général d'éruptions de sévérité légère à modérée, souvent apparues dans les quatre premières semaines de traitement et résolues pendant la continuation du traitement. Le taux d'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées chez les patients recevant du darunavir/ritonavir a été de 0,5 %.

Des éruptions cutanées sont survenues plus fréquemment chez des patients ayant déjà été traités et recevant un traitement combinant darunavir/ritonavir + raltégravir par rapport aux patients recevant du darunavir/ritonavir sans raltégravir ou du raltégravir sans darunavir/ritonavir. Cependant, le taux de survenue des éruptions cutanées considérées comme étant liées au médicament était similaire dans les trois groupes. Ces éruptions étaient de sévérité légère à modérée et n'ont pas entraîné de modification thérapeutique ou d'arrêt du traitement.

Dans le cadre d'un essai à un seul groupe portant sur le darunavir à 800 mg une fois par jour administré en association avec le cobicistat à 150 mg une fois par jour et d'autres antirétroviraux, 15,7 % des patients ont présenté des éruptions cutanées et 2,2 % ont abandonné le traitement en raison d'éruptions cutanées. Il s'agissait en général d'éruptions de sévérité légère à modérée, survenues dans les quatre premières semaines de traitement et disparaissant avec la continuation du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

PREZCOBIX® n'est pas recommandé chez la femme enceinte en raison d'une diminution significative de l'exposition au darunavir et au cobicistat pendant la grossesse. Il ne faut pas instaurer de traitement par PREZCOBIX® chez les femmes enceintes. Il est recommandé de recourir à un autre traitement chez les femmes sous PREZCOBIX® qui deviennent enceintes.

PREZCOBIX® en association avec un traitement de base a été évalué au cours d'un essai clinique mené chez 7 femmes enceintes pendant les second et troisième trimestres de grossesse ainsi que durant la période post-partum (c'est-à-dire durant les 6 à 12 semaines qui suivent l'accouchement). Les données pharmacocinétiques ont montré que l'exposition au darunavir potentialisé par le cobicistat était significativement plus faible durant la grossesse par comparaison à la période post-partum (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Femmes enceintes et femmes qui allaitent](#)).

Il n'existe aucune donnée clinique sur la réponse virologique lorsqu'un traitement par PREZCOBIX® est instauré au cours de la grossesse.

À des expositions cliniquement pertinentes, les études sur le darunavir et le cobicistat menées chez les animaux n'ont pas indiqué d'effets nocifs directs ou indirects quant à la toxicité sur le développement ou la fonction reproductive, ou quant à la fertilité. Cependant, en raison d'une biodisponibilité limitée ou de contraintes posologiques du darunavir, les expositions obtenues chez les animaux (d'après l'ASC) ne représentaient que 50 % (souris et rat) et 5 % (lapin) de celles obtenues chez l'être humain à la dose clinique recommandée avec potentialisation par le ritonavir (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Registre des grossesses sous traitement antirétroviral : *Un registre appelé Antiretroviral Pregnancy Registry a été établi pour surveiller l'évolution de la mère et du fœtus lors de grossesses chez des femmes exposées à PREZCOBIX®. Nous encourageons les médecins à enregistrer leurs patientes en composant le 1-800-258-4263.*

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH ne doivent pas allaiter pour éviter le risque de transmission postnatale du VIH. On ignore si le darunavir, le cobicistat ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Or, des études chez l'animal ont démontré que le darunavir et le cobicistat sont excrétés dans le lait. En raison du risque de transmission du VIH et du risque d'événements indésirables graves chez les nourrissons, on doit aviser les mères de ne pas allaiter leur enfant si elles reçoivent PREZCOBIX® (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans)

PREZCOBIX® n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de PREZCOBIX® n'ont pas été établies chez les enfants. Dans des études précliniques sur le darunavir, une toxicité et une mortalité ont été observées chez de jeunes rats ayant reçu du darunavir (de 20 mg/kg à 1 000 mg/kg) jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [Populations particulières et états pathologiques](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques sur PREZCOBIX® n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'ils répondaient au traitement différemment des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi de PREZCOBIX® chez des patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie ou de pharmacothérapie concomitante.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de PREZCOBIX® est fondé sur les données cliniques disponibles provenant de l'essai de phase III à un seul groupe (GS-US-216-0130) et sur toutes les données disponibles provenant des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance portant sur le darunavir/ritonavir et le cobicistat administrés en association avec d'autres antirétroviraux. Par ailleurs, ce profil d'innocuité corrobore les données présentées ci-dessous.

Sauf indication contraire, les effets indésirables liés au darunavir/ritonavir ou au cobicistat sont considérés comme étant des effets indésirables de PREZCOBIX®.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables liés au darunavir/cobicistat à 800/150 mg die signalés au cours des études cliniques

L'innocuité du darunavir administré en association avec le cobicistat a été évaluée dans le cadre d'un essai de phase III à un seul groupe (GS-US-216-0130). Pendant cet essai, 295 patients n'ayant jamais été traités et 18 patients ayant déjà été traités ont reçu le darunavir à 800 mg une fois par jour en association avec le cobicistat à 150 mg une fois par jour, tous deux utilisés en monothérapie, en plus d'autres antirétroviraux pendant au moins 48 semaines.

Chez 313 patients traités par le darunavir/cobicistat, l'exposition moyenne était de 58,4 semaines.

Dans le cadre de l'essai GS-US-216-0130, la majorité des effets indésirables médicamenteux (EIM) signalés pendant le traitement par le darunavir/cobicistat étaient légers. Les EIM modérés à graves (grades 2 à 4) les plus fréquents ($\geq 5\%$) liés au darunavir/cobicistat étaient la diarrhée et les éruptions cutanées. L'EIM grave (grade 3 ou 4) le plus fréquent ($\geq 1\%$) était l'hypersensibilité médicamenteuse. Tous les autres EIM de grade 3 ou 4 ont été signalés chez moins de 1 % des patients. En outre, 3,8 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'EIM.

Les EIM de grades 2 à 4 rapportés durant l'essai GS-US-216-0130 et considérés comme étant associés à PREZCOBIX® figurent dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Effets indésirables médicamenteux d'intensité au moins modérée (≥ grade 2) signalés chez ≥ 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités ou non par des antirétroviraux et ayant reçu du darunavir/cobicistat à 800/150 mg die (étude ouverte GS-US-216-0130; analyses de 48 semaines)

	darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg die + TBO n = 313
Affections gastro-intestinales	
Douleur abdominale	1,3 %
Diarrhée	5,4 %
Flatulence	1,0 %
Nausées	3,5 %
Vomissements	1,9 %
Affections hépatobiliaires	
Augmentation du taux d'enzymes hépatiques	1,0 %
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité médicamenteuse	1,9 %
Affections du système nerveux	
Céphalées	2,9 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruptions cutanées ¹	5,4 %
n = nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données; TBO = traitement de base optimisé	
¹ Le terme groupé « éruption cutanée » comprenait les termes préférentiels suivants : dermatite allergique, éruption d'origine médicamenteuse, érythème, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, réaction cutanée, urticaire papuleuse.	

Effets indésirables liés au darunavir/ritonavir à 800/100 mg die signalés au cours des études cliniques

L'évaluation de l'innocuité est fondée sur l'ensemble des données sur l'innocuité provenant de deux essais de phase III randomisés, contrôlés et ouverts : l'essai TMC114-C211, mené chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux, qui comparait le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die au traitement de comparaison administré chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux; et l'essai TMC114-C229 qui comparait le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die au darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. chez des patients infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités et dont le test de résistance génotypique au moment de la sélection n'a révélé aucune mutation associée à une résistance au darunavir. L'évaluation comprend aussi des EIM supplémentaires signalés dans le cadre d'autres essais cliniques. La majorité des effets indésirables signalés pendant le traitement par le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die étaient légers.

Les EIM liés au darunavir/ritonavir à 800/100 mg die d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) survenus chez ≥ 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 comprenaient les douleurs abdominales, l'anorexie, la diarrhée, les céphalées, les nausées, le prurit, les éruptions cutanées, l'urticaire et les vomissements.

EIM graves

Les EIM graves d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés en présence du darunavir/ritonavir dans le cadre des études de phase IIb et de phase III sont les suivants : douleur abdominale, hépatite aiguë, pancréatite aiguë, anorexie, asthénie, diabète sucré, diarrhée, fatigue, céphalées, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycémie, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, augmentation du taux de lipoprotéines de basse densité, nausées, augmentation du taux d'enzymes pancréatiques, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson et vomissements.

Pour de plus amples renseignements, consulter les monographies de TYBOST et de PREZISTA®.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables liés au darunavir/cobicistat à 800/150 mg die signalés au cours des études cliniques

Effets indésirables médicamenteux moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

Affections gastro-intestinales : dyspepsie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue

Affections du système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, hypercholestérolémie, hypertriglycémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie

Affections psychiatriques : rêves anormaux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit.

Effets indésirables liés au darunavir/cobicistat à 800/100 mg die signalés au cours des études cliniques

Les EIM moins fréquents d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) survenus chez < 1 % des patients adultes infectés par le VIH-1 comprenaient la distension abdominale, les rêves anormaux, l'hépatite aiguë, la pancréatite aiguë, l'œdème de Quincke, l'asthénie, le diabète sucré, la dyspepsie, la flatulence, la fatigue, la gynécomastie, l'hypersensibilité (médicamenteuse), le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, la lipodystrophie (lipohypertrophie, lipodystrophie, lipoatrophie), la myalgie, l'ostéonécrose, le prurit, le syndrome de Stevens-Johnson et l'urticaire.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Effets indésirables liés au darunavir/cobicistat à 800/150 mg die signalés au cours des études cliniques

Résultats anormaux en chimie clinique

Les pourcentages de patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités ou non par des antirétroviraux, qui ont été traités par le darunavir/cobicistat à 800/150 mg die et qui présentent des anomalies de laboratoire de grade 2 à 4 considérées comme des EIM, sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 : Anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 observées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités ou non par des antirétroviraux (étude ouverte GS-US-216-0130; analyses de 48 semaines)

Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg die + TBO n = 313
Biochimie		
Amylase pancréatique		
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,0 x LSN	6,5 %
Grade 3	> 2,0 à ≤ 5,0 x LSN	2,6 %
Lipase		
Grade 2	> 1,5 à ≤ 3,0 x LSN	3,9 %
Grade 3	> 3,0 à ≤ 5,0 x LSN	1,0 %
Grade 4	> 5,0 x LSN	1,3 %
Créatinine		
Grade 2	1,4 à 1,8 LSN	3,2 %
Cholestérol total		
Grade 2	240 à 300 mg/dL	10,6 %
Grade 3	> 300 mg/dL	1,0 %
Glucose		
Grade 2	251 à 500 mg/dL	6,5 %
Cholestérol LDL		
Grade 2	160 à 190 mg/dL	10,9 %
Grade 3	≥ 191 mg/dL	4,8 %
Triglycérides		
Grade 2	500 à 750 mg/dL	1,4 %

Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Limite	darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg die + TBO n = 313
Grade 3	751 à 1 200 mg/dL	1,4 %
ALT		
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	3,2 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	1,9 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	1,0 %
PAL		
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	1,0 %
AST		
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	6,1 %
Grade 3	> 5,0 à ≤ 10,0 x LSN	2,3 %
Grade 4	> 10,0 x LSN	0,6 %

n = nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données ; TBO = traitement de base optimisé
Le nombre de patients pour lesquels on dispose de données peut varier selon le paramètre, mais le % reflète le pourcentage réel des anomalies observées.

Il a été démontré que le cobicistat provoque une diminution de la clairance estimée de la créatinine due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire. Une augmentation du taux de créatinine sérique causée par l'effet inhibiteur du cobicistat ne dépasse généralement pas 0,4 mg par dL par rapport au départ. Dans l'essai de phase III à un seul groupe (GS-US-216-0130), une réduction du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en fonction de la clairance de la créatinine, selon le calcul par la formule de Cockcroft-Gault, a été observée à la semaine 2 et est demeurée stable jusqu'à la semaine 48. La variation moyenne \pm É-T du DFGe selon la formule de Cockcroft-Gault, par rapport au départ, était de $-9,6 \pm 13,66$ mL/min à la semaine 2, de $-11,5 \pm 15,47$ mL/min à la semaine 24 et de $-9,6$ mL/min à la semaine 48.

Effets indésirables liés au darunavir/cobicistat à 800/100 mg die signalés au cours des études cliniques

Parmi les anomalies de laboratoire de grades 2 à 4 considérées comme des EIM, notons la hausse de la PAL, de l'ALT, de l'AST, du glucose, du C-LDL, du cholestérol total, de l'amylase pancréatique, de la lipase pancréatique, des triglycérides et l'hyperbilirubinémie.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation

En plus des événements indésirables identifiés au cours des essais cliniques, les événements indésirables suivants ont été relevés dans le cadre de la pharmacovigilance et ajoutés en raison de leur gravité, de leur fréquence, de leur possible causalité avec le darunavir/ritonavir ou d'une combinaison de ces facteurs. Parce qu'ils ont été signalés spontanément dans une population de taille inconnue, l'estimation de leur incidence n'a pu être établie.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, pancytopenie, thrombopénie et neutropénie

Affections cardiaques : bradycardie, myocardite

Affections oculaires : gonflement oculaire, uvéite, maculopathie, vision trouble

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

Affections hépatobiliaires : obstruction du canal biliaire, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, hépatite, hépatotoxicité, ictère

Infections et infestations : infection à *Clostridium*, cryptosporidiose, encéphalite à cytomégalovirus, hépatite B, candidose œsophagienne, leucoencéphalopathie multifocale progressive, septicémie

Investigations : phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine sanguine augmentée, test de la fonction hépatique anormal

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, troubles auto-immuns tels que la maladie de Graves et l'hépatite auto-immune

Lésions, intoxication et complications liées aux procédures : toxicité médicamenteuse

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite, ostéonécrose, rhabdomyolyse, sensation de lourdeur, arthrite, douleur dans les os, douleur dans les membres, arthropathie

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

Affections du système nerveux : altération de l'état de conscience, accident vasculaire cérébral, étourdissements, paralysie faciale, convulsion grand mal, infarctus cérébral ischémique, trouble du système nerveux, neuromyopathie, petit mal épileptique

Affections psychiatriques : suicide réussi, anxiété, dépression

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, hématurie, nécrose tubulaire rénale, clairance de la créatinine rénale diminuée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale, protéinurie, néphropathie cristalline

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome de détresse respiratoire aiguë, lésion pharyngée, pneumothorax, insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire, épistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème, éruption cutanée, œdème de la face, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, urticaire, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de DRESS (*[Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms]*).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Le darunavir et le cobicistat sont tous deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). PREZCOBIX® ne doit pas être co-administré avec des produits médicinaux dont la clairance dépend en grande partie du CYP3A4 et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves ou menaçant le pronostic vital (index thérapeutique étroit). Des exemples de ces produits incluent l'alfuzosine, l'amiodarone, l'apixaban, la colchicine (chez des patients présentant une dysfonction rénale et/ou hépatique), le dabigatran, le dronédarone, l'elbasvir/grazoprévir, les alcaloïdes de l'ergot de seigle (p. ex. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine), la lidocaïne (systémique), l'ivabradine, le lomitapide, la lovastatine, la lurasidone, le naloxéol, le pimozide, le rivaroxaban, le salmétérol, le sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la simvastatine, le ticagrélor et le triazolam (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- Le cobicistat inhibe les transporteurs OAPT1B. PREZCOBIX® ne doit pas être coadministré avec des produits médicinaux qui sont des substrats de ces transporteurs et qui, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec PREZCOBIX®, peuvent subir une augmentation significative de leurs concentrations plasmatiques. Ces produits médicinaux incluent l'elbasvir/grazoprévir.
- La rifampicine, le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital sont des inducteurs puissants du métabolisme du CYP450. PREZCOBIX® ne doit pas être co-administré avec ces produits parce que l'administration concomitante de ces produits peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de darunavir, et donc, une perte de l'effet thérapeutique de PREZCOBIX® et le développement d'une résistance (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le darunavir est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Le cobicistat est un faible inhibiteur du CYP2D6 et un puissant inhibiteur du CYP3A4. Le cobicistat ne devrait pas inhiber les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Le cobicistat ne devrait pas induire l'activité des enzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 ou de la protéine liée à la multirésistance médicamenteuse 1 (MDR1). Le cobicistat inhibe notamment les transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ainsi que les transporteurs MATE1, OATP1B1 et OATP1B3. Par conséquent, l'administration concomitante de PREZCOBIX® et de médicaments qui sont métabolisés principalement par le CYP3A ou le CYP2D6, ou qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, de MATE1, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait amplifier ou prolonger leur effet thérapeutique et les événements indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 4 et Tableau 5). La co-administration de PREZCOBIX® et de médicaments qui ont un ou des métabolites actifs formés par le CYP3A peut entraîner une diminution des

concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites actifs, ce qui pourrait entraîner une perte de leur effet thérapeutique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 5).

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments qui sont des inducteurs de l'activité du CYP3A sont susceptibles d'abaisser les concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat. L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A peut potentiellement entraîner une perte de l'efficacité du darunavir et le développement possible d'une résistance au médicament (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 4 et Tableau 5). La co-administration de PREZCOBIX[®] et d'autres produits médicinaux qui inhibent le CYP3A peut faire augmenter les concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat.

PREZCOBIX[®] ne doit pas être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux nécessitant une potentialisation pharmacocinétique (p. ex. avec l'atazanavir, l'indinavir, le lopinavir ou le saquinavir). Il faut éviter d'utiliser en concomitance PREZCOBIX[®] et des produits ou des traitements contenant du darunavir, du ritonavir ou du cobicistat. Il faut éviter d'utiliser PREZCOBIX[®] en association avec un de ses composants (darunavir ou cobicistat).

Le profil d'interactions du darunavir dépend de l'utilisation, ou non, du ritonavir ou du cobicistat comme potentialisateur pharmacocinétique. Les recommandations relatives à l'administration du darunavir en concomitance avec d'autres médicaments pourraient alors être différentes. Le tableau ci-dessous indique si les recommandations concernant PREZCOBIX[®] diffèrent de celles du darunavir potentialisé par le ritonavir à faible dose. Pour plus d'information, consulter les renseignements sur le produit de PREZISTA[®] (darunavir).

Pour de plus amples renseignements, consulter les monographies de TYBOST et de PREZISTA[®].

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur PREZCOBIX[®]. Comme PREZCOBIX[®] contient du darunavir et du cobicistat, les interactions qui ont été identifiées avec le darunavir (en association avec le ritonavir à faible dose) et avec le cobicistat déterminent les interactions qui peuvent se produire avec PREZCOBIX[®]. Des études sur les interactions médicamenteuses avec le darunavir/ritonavir et avec le cobicistat ont été menées chez des adultes seulement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Comme PREZCOBIX[®] contient du darunavir et du cobicistat, les interactions observées avec le darunavir (en association avec le ritonavir à faible dose) et avec le cobicistat déterminent les interactions pouvant se produire avec PREZCOBIX[®]. Des études sur les interactions avec le darunavir/ritonavir et avec le cobicistat ont été menées chez les adultes seulement.

Les médicaments qui ne sont pas recommandés pour une administration concomitante avec PREZCOBIX[®] figurent également au Tableau 4. Ces recommandations reposent soit sur des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévues en raison de l'ampleur de l'interaction attendue et du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

La liste d'exemples d'interactions médicament-médicament ci-dessous n'est pas exhaustive et par conséquent la monographie de chaque médicament administré en concomitance avec PREZCOBIX[®] doit être consultée pour obtenir des informations sur la voie du métabolisme, les

voies d'interactions, les risques et les mesures spécifiques à prendre en ce qui concerne l'administration concomitante.

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 : Médicaments CONTRE-INDIQUÉS avec PREZCOBIX®

Classe de médicaments : Nom du médicament	Commentaire clinique
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1 : alfuzosine	CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme l'hypotension.
Antiarythmiques/antiangineux : amiodarone dronédarone ivabradine lidocaïne (systémique)	CONTRE-INDICATION : en raison de l'inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6, les concentrations de bépridil, de dronédarone, d'ivabradine, de lidocaïne (systémique) et d'amiodarone peuvent augmenter en cas de co-administration avec PREZCOBIX®.
Anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban dabigatran rivaroxaban	CONTRE-INDICATION : les concentrations d'apixaban, de dabigatran ou de rivaroxaban peuvent être augmentées en cas de co-administration avec PREZCOBIX® (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).
Anticonvulsivants : carbamazépine phénobarbital phénytoïne	CONTRE-INDICATION : en raison d'une perte potentielle de l'effet thérapeutique et du développement d'une résistance.
Antigoutteux : colchicine	L'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et de la colchicine peut augmenter les concentrations de colchicine (inhibition du CYP3A). Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques de la colchicine pour obtenir les recommandations posologiques. CONTRE-INDICATION : il ne faut pas administrer la colchicine en concomitance avec PREZCOBIX® aux patients présentant une atteinte rénale ou hépatique.
Antimycobactériens : rifampicine	CONTRE-INDICATION : la rifampicine est un puissant inducteur du métabolisme par les enzymes CYP450. PREZCOBIX® et la rifampicine ne doivent pas être co-administrés, car leur co-administration peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de darunavir, ce qui pourrait causer une perte d'effet thérapeutique de PREZCOBIX® et le développement d'une résistance.
Antiviraux (antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C [VHC]) : elbasvir/grazoprévir	CONTRE-INDICATION : en raison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A, les concentrations de grazoprévir peuvent être augmentées en cas de co-administration avec PREZCOBIX®.
Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine ergonovine ergotamine	CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les effets toxiques aigus de l'ergot de seigle, caractérisés par un angiospasme périphérique et une ischémie des membres et d'autres tissus.

Classe de médicaments : Nom du médicament	Commentaire clinique
Produits à base de plantes : millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)	CONTRE-INDICATION : on ne doit pas utiliser en concomitance PREZCOBIX® et des produits renfermant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), étant donné que leur co-administration peut entraîner des baisses significatives des concentrations plasmatiques du darunavir, ce qui pourrait causer une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine simvastatine Autres agents réduisant les lipides sériques : lomitapide	CONTRE-INDICATION : les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme la lovastatine et la simvastatine, dont le métabolisme dépend largement du système CYP3A4, devraient augmenter de façon marquée en cas de co-administration avec PREZCOBIX®. Une augmentation des concentrations des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut entraîner une myopathie, y compris une rhabdomyolyse. L'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et de la lovastatine ou la simvastatine n'est pas recommandée. Pour les renseignements concernant l'atorvastatine et la pravastatine, voir le Tableau 5. On s'attend à une augmentation de l'exposition au lomitapide en cas de co-administration avec PREZCOBIX®.
Bêta agonistes en inhalation : salmétérol	CONTRE-INDICATION, car cette association pourrait augmenter le risque d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment l'allongement de l'intervalle QT, les palpitations et la tachycardie sinusale.
Neuroleptiques : lurasidone pimozide	CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les arythmies cardiaques.
Antagoniste des opioïdes : naloxéol	CONTRE-INDICATION : l'utilisation concomitante du naloxéol et de PREZCOBIX® peut augmenter l'exposition au naloxéol (inhibition du CYP3A).
Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)	CONTRE-INDICATION : une dose efficace et sûre d'inhibiteurs de la PDE-5 administrés dans le cadre d'un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'a pas été établie en cas d'administration concomitante avec PREZCOBIX®. Le risque d'événements indésirables associés au sildénafil (tels que troubles de la vue, hypotension, érection prolongée et syncopes) peut augmenter.
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticagrélol	CONTRE-INDICATION : d'après les considérations théoriques, la co-administration de PREZCOBIX® et de ticagrélol pourrait augmenter les concentrations de l'anticoagulant (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P). L'administration concomitante de PREZCOBIX® et de ticagrélol est contre-indiquée.
Sédatifs/hypnotiques : triazolam	CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme une sédation prolongée ou plus marquée, ou une dépression respiratoire.

Les médicaments présentant un potentiel confirmé ou présumé d'interaction importante avec PREZCOBIX® sont énumérés dans le Tableau 5. Ces recommandations reposent soit sur des

études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévues en raison de l'ampleur de l'interaction attendue et du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en se basant sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur les interactions attendues

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents anti-VIH : Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
delavirdine	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ delavirdine	La co-administration de PREZCOBIX® et de la delavirdine peut augmenter les concentrations du darunavir, du cobicistat et/ou de la delavirdine (inhibition du CYP3A). La dose appropriée de PREZCOBIX® et de la delavirdine n'a pas été établie. L'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et de la delavirdine n'est donc pas recommandée.
éfavirenz	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ éfavirenz	La co-administration de PREZCOBIX® et de l'éfavirenz peut entraîner une baisse des concentrations de darunavir et/ou de cobicistat (induction du CYP3A), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. La co-administration de PREZCOBIX® et de l'éfavirenz n'est donc pas recommandée. La recommandation diffère pour le darunavir potentialisé par le ritonavir. Pour plus de détails, consulter la monographie de PREZISTA®.
étravirine	↔ darunavir ↓ cobicistat ↓ étravirine	La co-administration de PREZCOBIX® et de l'étravirine peut diminuer les concentrations du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. La co-administration de PREZCOBIX® et de l'étravirine n'est donc pas recommandée. La recommandation diffère pour le darunavir potentialisé par le ritonavir. Pour plus de détails, consulter la monographie de PREZISTA®.

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
névirapine	↔ darunavir ↓ cobicistat ↑ névirapine	<p>La co-administration de PREZCOBIX® et de la névirapine peut abaisser les concentrations du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. Par ailleurs, les concentrations de la névirapine peuvent augmenter si celle-ci est administrée en concomitance avec PREZCOBIX®. La co-administration de PREZCOBIX® et de la névirapine n'est donc pas recommandée.</p> <p>La recommandation diffère pour le darunavir potentialisé par le ritonavir. Pour plus de détails, consulter la monographie de PREZISTA®.</p>
rilpivirine	↔ darunavir ↔ cobicistat ↑ rilpivirine	<p>La co-administration de PREZCOBIX® et de la rilpivirine peut augmenter les concentrations de rilpivirine (inhibition du CYP3A). Ces hausses de la rilpivirine ne devraient pas être cliniquement significatives, et il n'est pas nécessaire d'en ajuster la posologie lorsqu'elle est administrée en concomitance avec PREZCOBIX®.</p>
Agents anti-VIH : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
didanosine	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosine	<p>PREZCOBIX® peut être utilisé en concomitance avec la didanosine sans ajustement posologique. Puisqu'il est recommandé que la didanosine soit administrée à jeun, elle doit être prise une heure avant ou deux heures après PREZCOBIX® (administré avec des aliments).</p>
fumarate de ténofovir disoproxil	↔ darunavir ↔ cobicistat ↑ ténofovir	<p>La co-administration de PREZCOBIX® et de fumarate de ténofovir disoproxil peut augmenter les concentrations de ténofovir (inhibition de la gp-P). Ces hausses du ténofovir ne devraient pas être cliniquement significatives, et il n'est pas nécessaire d'en ajuster la posologie.</p>
Agents anti-VIH : Antagoniste du CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	<p>La co-administration de PREZCOBIX® et du maraviroc peut augmenter les concentrations de maraviroc (inhibition du CYP3A). La posologie recommandée du maraviroc est de</p>

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		150 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré en concomitance avec PREZCOBIX®.
Agents anti-VIH-1 : Inhibiteurs du transfert de brin de l'intégrase		
dolutégravir	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ dolutégravir	L'association darunavir/rtv (600/100 mg b.i.d.) n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au dolutégravir et on s'attend au même dans le cas du darunavir potentialisé par le cobicistat. En comparant les données historiques sur la pharmacocinétique provenant de différentes études, on a constaté que le dolutégravir n'avait pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique du darunavir. PREZCOBIX® peut donc être utilisé en concomitance avec le dolutégravir sans ajustement posologique.
elvitégravir	↔ darunavir	La pharmacocinétique et les recommandations posologiques du darunavir administré en association avec l'elvitégravir/cobicistat n'ont pas été établies. Par conséquent, la co-administration de PREZCOBIX® et de l'elvitégravir n'est pas recommandée.
raltégravir	↓ darunavir	D'après certaines études cliniques, le raltégravir pourrait causer une baisse modérée des concentrations plasmatiques du darunavir. Pour l'instant, l'effet du raltégravir sur les concentrations de darunavir ne semble pas cliniquement pertinent. PREZCOBIX® peut donc être utilisé en concomitance avec le raltégravir sans ajustement posologique.
Agents anti-VIH : Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)		
ritonavir	↑ darunavir	PREZCOBIX® ne doit pas être utilisé en concomitance avec des produits ou des traitements contenant du ritonavir.

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
atazanavir indinavir lopinavir/ritonavir saquinavir	↔ darunavir ↔ atazanavir ↑ indinavir ↑ darunavir ↓ darunavir ↓ darunavir	PREZCOBIX® ne doit pas être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux nécessitant une potentialisation pharmacocinétique.
Autres agents		
Antiacides : hydroxyde d'aluminium/de magnésium, carbonate de calcium	↔ darunavir ↔ cobicistat	PREZCOBIX® peut être utilisé en concomitance avec des antiacides sans ajustement posologique.
Antiarythmiques/antiangineux : digoxine disopyramide flécaïnide mexilétine propafénone	↑ digoxine ↑ antiarythmiques/ antiangineux	La co-administration de PREZCOBIX® et de la digoxine peut augmenter les concentrations de digoxine (inhibition de la gp-P). Il est recommandé d'instaurer le traitement avec la dose la plus faible de digoxine. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et la dose ajustée en conséquence afin d'obtenir l'effet clinique voulu. La co-administration de PREZCOBIX® et de la disopyramide, de la flécaïnide, de la mexilétine ou de la propafénone peut augmenter les concentrations de l'antiarythmique (inhibition du CYP3A). La prudence est de mise, et la surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée, si possible, lorsque ces antiarythmiques/antiangineux sont administrés en concomitance avec PREZCOBIX®.
Agents anticancéreux : dasatinib nilotinib vinblastine	↑ agent anticancéreux	La co-administration de PREZCOBIX® et de ces agents anticancéreux peut augmenter les concentrations de l'agent anticancéreux (inhibition du CYP3A) entraînant une hausse potentielle des événements indésirables habituellement liés à ces agents. Une surveillance clinique est recommandée

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
vincristine évérolimus, irinotécan		lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec ces agents. L'emploi concomitant d'évérolimus ou d'irinotécan et de PREZCOBIX® n'est pas recommandé.

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
clonazépam éthosuximide	↑ clonazépam ↑ éthosuximide	<p>thérapeutique du darunavir et le développement d'une résistance. La co-administration de PREZCOBIX® et d'oxcarbazépine n'est donc pas recommandée. Il faut envisager d'administrer d'autres anticonvulsivants.</p> <p>La co-administration de PREZCOBIX® et du clonazépam ou de l'éthosuximide peut augmenter les concentrations de l'anticonvulsivant (inhibition du CYP3A). Une surveillance clinique est recommandée lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec ces anticonvulsivants.</p>
Anti-infectieux : kétolide ou antibiotiques macrolides clarithromycine érythromycine	↔ darunavir ↑ cobicistat ↑ anti-infectieux	<p>La co-administration de PREZCOBIX® et de ces agents antibactériens peut augmenter les concentrations du darunavir, du cobicistat ou de l'agent antibactérien (inhibition du CYP3A). PREZCOBIX® et la clarithromycine peuvent être utilisés sans ajustement posologique chez les patients dont la fonction rénale est normale; pour les patients présentant une insuffisance rénale, veuillez consulter les renseignements thérapeutiques pour connaître la posologie recommandée de la clarithromycine.</p>
Antiémitiques : dompéridone	↑ dompéridone	<p>À utiliser avec précaution : surveiller la survenue d'effets indésirables de la dompéridone.</p>
Antifongiques : fluconazole kétoconazole itraconazole isavuconazole posaconazole voriconazole	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antifongique	<p>La co-administration de PREZCOBIX® et de ces antifongiques peut augmenter les concentrations du darunavir, du cobicistat et/ou de l'antifongique (inhibition du CYP3A et/ou de la gp-P). Une surveillance clinique est recommandée lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec ces antifongiques. Quand il est nécessaire de co-administrer ces agents, la dose quotidienne de kétoconazole ou d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.</p> <p>La surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de PREZCOBIX® et de posaconazole ou isavuconazole.</p> <p>Le voriconazole ne doit pas être administré à des patients recevant PREZCOBIX® à moins</p>

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		qu'une évaluation du rapport avantages/risques ne justifie son utilisation.
Antigoutteux : colchicine	↑ colchicine	L'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et de la colchicine peut augmenter les concentrations de colchicine (inhibition du CYP3A). Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques de la colchicine pour connaître les recommandations posologiques. Les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique ne devraient pas recevoir de colchicine avec PREZCOBIX®.
Antimycobactériens : rifabutine	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ rifabutine	La co-administration de PREZCOBIX® et de la rifabutine peut abaisser les concentrations du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. Les concentrations de rifabutine peuvent augmenter si celle-ci est co-administrée avec PREZCOBIX®. Il est donc déconseillé d'administrer PREZCOBIX® et la rifabutine en concomitance. Il convient de diminuer de 75 % la dose habituelle de rifabutine de 300 mg/jour (soit 150 mg de rifabutine tous les deux jours) si la rifabutine est co-administrée avec PREZCOBIX®. Il convient de surveiller davantage les effets indésirables liés à la rifabutine chez les patients qui reçoivent cette association.
Antiplaquettaires : clopidogrel	↓ métabolite actif du clopidogrel	On s'attend à ce que la co-administration de PREZCOBIX® et du clopidogrel diminue la concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel, ce qui pourrait réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel. La co-administration de PREZCOBIX® et du clopidogrel n'est pas recommandée.
Bêta-bloquants : carvedilol métoprolol timolol	↑ β-bloquants	La co-administration de PREZCOBIX® et de bêta-bloquants peut augmenter les concentrations du bêta-bloquant (inhibition du CYP2D6). Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est co-administré avec des bêta-bloquants, et il faut envisager d'administrer une dose plus faible du bêta-bloquant.

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Inhibiteurs calciques : amlodipine diltiazem félodipine nifédipine vérapamil	↑ inhibiteurs calciques	Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, félodipine, nifédipine, vérapamil) peuvent augmenter en cas de co-administration avec PREZCOBIX®. La prudence est de mise et la surveillance clinique des patients est recommandée.
Corticostéroïdes : Systémiques dexaméthasone prednisone <u>Principalement métabolisés par le CYP3A, y compris en inhalation/par voie nasale/topique</u> bétaméthasone budésonide fluticasone mométasone triamcinolone	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticostéroïde	<p>À utiliser avec prudence. La dexaméthasone administrée par voie générale est un inducteur du système CYP3A4 et peut donc réduire les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat, ce qui pourrait causer une perte de l'effet thérapeutique du darunavir et le développement d'une résistance.</p> <p>Par ailleurs, les concentrations de corticostéroïdes peuvent augmenter si ces derniers sont co-administrés avec PREZCOBIX®. L'utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter le risque d'apparition d'effets systémiques associés aux corticostéroïdes, notamment le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec des corticostéroïdes.</p> <p>L'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et de corticostéroïdes inhalés/topiques peut augmenter les concentrations plasmatiques du corticostéroïde.</p> <p>On devrait envisager l'utilisation d'autres médicaments, en particulier en cas d'utilisation à long terme. Pour la co-administration par voie cutanée de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A, consulter les renseignements thérapeutiques du corticostéroïde pour connaître les conditions ou les utilisations qui augmentent son absorption systémique.</p>

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bositentan	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentan	Les concentrations de bosentan peuvent augmenter si celui-ci est co-administré avec PREZCOBIX®. Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est co-administré avec le bosentan, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose du bosentan.
Contraceptifs à base d'œstrogène : drospirénone éthinyloestradiol noréthindrone norgestimate	↑ drospirénone ↓ éthinyloestradiol ↑ norgestimate ↓ noréthindrone	<p>Les résultats d'un essai sur les interactions entre PREZCOBIX® et l'éthinyloestradiol avec drospirénone ont montré que l'exposition systémique à des doses uniques d'éthinyloestradiol et de drospirénone diminue de 30 % et augmente de 58 %, respectivement.</p> <p>Lorsque PREZCOBIX® est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, il est recommandé de faire un suivi clinique en raison du risque d'hyperkaliémie.</p> <p>Il n'existe pas de données permettant d'émettre des recommandations concernant l'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et d'autres contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception (non hormonales) additionnelles ou de remplacement.</p> <p>On dispose de données sur les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs hormonaux provenant des études menées sur un des ingrédients actifs de PREZCOBIX® utilisé en association avec d'autres produits; on ignore, toutefois, lequel des produits est responsable des effets observés.</p> <p>Les résultats d'un essai sur les interactions entre le darunavir/rtv (600/100 mg b.i.d.) et l'éthinyloestradiol avec noréthindrone ont montré que l'exposition systémique à l'éthinyloestradiol et à la noréthindrone à l'état d'équilibre diminue respectivement de 44 % et de 14 %.</p> <p>Une étude sur les interactions entre l'élvitégravir/emtricitabine/ténofovir/cobicistat, qui contient du cobicistat, et un contraceptif</p>

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>hormonal pris par voie orale qui contient du norgestimate/éthinyloestradiol a révélé une baisse des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol et une hausse du taux de norgestimate.</p> <p>Les effets de la hausse de la concentration de l'élément progestatif norgestimate ne sont pas tous connus et peuvent comprendre un risque accru de résistance à l'insuline, de dyslipidémie, d'acné et de thrombose veineuse. On doit évaluer les risques et bénéfices possibles, mais inconnus, associés à l'administration concomitante de norgestimate/éthinyloestradiol et de cobicistat, en particulier chez les femmes qui présentent des facteurs de risque de survenue de ces effets.</p>
Agents stimulant l'état de veille : modafinil	↓ darunavir ↓ cobicistat	La co-administration de PREZCOBIX® et du modafinil peut abaisser les concentrations du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. La co-administration de PREZCOBIX® et du modafinil n'est donc pas recommandée.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine rosuvastatine pravastatine	↑ inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	<p>L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et de PREZCOBIX® peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'agent hypolipidémiant (inhibition du CYP3A et/ou du transport), ce qui peut entraîner des événements indésirables comme la myopathie. Il est donc recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, et il faut envisager d'administrer une dose plus faible de l'hypolipidémiant.</p> <p>Les résultats d'un essai sur les interactions entre PREZCOBIX® et l'atorvastatine (10 mg die) ont montré que l'exposition à l'atorvastatine était 3,9 fois plus élevée. Quand l'administration de l'atorvastatine et de PREZCOBIX® est désirée, il est recommandé de commencer par une dose d'atorvastatine</p>

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>de 10 mg die. On peut alors augmenter progressivement la dose d'atorvastatine en fonction de la réponse clinique.</p> <p>Les résultats d'un essai sur les interactions entre PREZCOBIX® et la rosuvastatine (10 mg die) ont montré que l'exposition à la rosuvastatine était 1,9 fois plus élevée. Quand l'administration de la rosuvastatine et de PREZCOBIX® est désirée, il est recommandé de commencer par la dose de rosuvastatine la plus faible possible et de l'augmenter jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité tout en surveillant l'apparition d'événements indésirables.</p>
Antagonistes des récepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons : cimétidine famotidine nizatidine ranitidine ésoméprazole lansoprazole oméprazole pantoprazole rabéprazole	↔ darunavir ↔ cobicistat	<p>D'après des explications d'ordre mécaniste (c.-à-d. baisse de l'acidité gastrique), il ne devrait y avoir aucune interaction lorsque PREZCOBIX® et des antagonistes des récepteurs H2 sont administrés en concomitance.</p> <p>PREZCOBIX® peut donc être co-administré avec des antagonistes des récepteurs H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons sans ajustements posologiques.</p>
Immunosuppresseurs : cyclosporine évérolimus tacrolimus sirolimus	↑ immunosuppresseurs	<p>Les concentrations plasmatiques de cyclosporine, d'évérolimus, de tacrolimus ou de sirolimus peuvent augmenter en cas de co-administration avec PREZCOBIX®. Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des agents immunosuppresseurs en cas de co-administration avec PREZCOBIX®.</p> <p>L'administration concomitante d'évérolimus et de PREZCOBIX® n'est pas recommandée.</p>
Analgésiques narcotiques : méthadone buprénorphine/naloxone	↓ méthadone ↔ buprénorphine ↔ naloxone ↑ norbuprénorphine	<p>Aucun ajustement posologique de la buprénorphine ou de la méthadone n'est nécessaire lorsqu'on administre ces médicaments en concomitance avec PREZCOBIX®. Toutefois, une surveillance clinique étroite est recommandée, car certains patients pourraient avoir besoin d'ajustements posologiques de la buprénorphine ou de la méthadone.</p>

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
mépéridine fentanyl oxycodone tramadol	↓ mépéridine ↑ fentanyl ↑ oxycodone ↑ tramadol	<p>On peut s'attendre à ce que PREZCOBIX® diminue les concentrations de mépéridine et qu'il augmente les concentrations de son métabolite normépéridine. Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses de mépéridine ou de PREZCOBIX® ni de les utiliser ensemble à long terme en raison des concentrations accrues du métabolite normépéridine, lequel a des propriétés analgésiques et stimulatrices du SNC (c.-à-d. un potentiel convulsivant).</p> <p>La co-administration de PREZCOBIX® et de ces analgésiques peut augmenter les concentrations de l'analgésique (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A). Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec ces analgésiques.</p>
Neuroleptiques : perphénazine rispéridone quétiapine	↑ neuroleptiques ↑ quétiapine	<p>La co-administration de PREZCOBIX® et de ces neuroleptiques peut augmenter les concentrations du neuroleptique (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6). Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec des neuroleptiques, et il faut envisager d'administrer une dose plus faible du neuroleptique.</p> <p>PREZCOBIX® ne doit pas être utilisé en association avec la quétiapine. En raison de l'inhibition du CYP3A par PREZCOBIX®, on s'attend à une augmentation des concentrations de quétiapine pouvant entraîner la survenue d'effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital.</p> <p>La dose de quétiapine doit être réduite substantiellement lorsque ce médicament est co-administré avec PREZCOBIX®. Pour plus de détails, consulter les renseignements thérapeutiques de la quétiapine.</p>
Inhibiteurs de la protéase [antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC)] : glécaprévir/pibrentasvir	↑ glécaprévir ↑ pibrentasvir	L'utilisation concomitante du glécaprévir/pibrentasvir et de PREZCOBIX® peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition de la glycoprotéine P, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3). La co-administration de

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		PREZCOBIX® avec du glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
Inhibiteurs de la PDE-5 sildénafil tadalafil vardénafil	↑ inhibiteurs de la PDE-5	<p>L'administration concomitante de PREZCOBIX® avec un inhibiteur de la PDE-5 peut augmenter le risque d'effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5, comme l'hypotension, les syncopes, les troubles de la vue et le priapisme.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile :</u></p> <p>On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile. En cas de co-administration de sildénafil ou de tadalafil avec le darunavir, on s'attendrait à une augmentation considérable de la concentration de PDE-5 et à une possibilité d'augmentation des événements indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5, dont l'hypotension, des changements visuels, les syncopes et le priapisme. Si l'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et de sildénafil ou de tadalafil est nécessaire, il est recommandé d'utiliser le sildénafil en dose unique ne dépassant pas 25 mg en 48 heures ou d'utiliser le tadalafil en dose unique ne dépassant pas 10 mg en 72 heures.</p> <p>Le vardénafil ne doit pas être administré avec PREZCOBIX®.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</u></p> <p>L'utilisation du sildénafil est contre-indiquée (voir le Tableau 4).</p> <p>D'après les considérations théoriques, la co-administration de PREZCOBIX® et de tadalafil pourrait augmenter les concentrations de tadalafil (inhibition du CYP3A). La co-administration de PREZCOBIX® et de tadalafil n'est pas recommandée.</p>
Sédatifs/hypnotiques : buspirone	↑ sédatifs/hypnotiques	La co-administration de PREZCOBIX® et de ces sédatifs/hypnotiques peut augmenter les

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
clorazépate diazépam flurazépam zolpidem midazolam administré par voie parentérale		concentrations du sédatif/hypnotique (inhibition du CYP3A). Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec ces sédatifs/hypnotiques, et il faut envisager d'administrer une dose plus faible du sédatif/hypnotique. L'administration concomitante de midazolam par voie parentérale doit être effectuée dans un contexte qui assure un suivi clinique étroit et la prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire ou de sédation prolongée. On doit envisager une réduction de la dose de midazolam par voie parentérale, surtout si plus d'une dose de midazolam est administrée.
Antispasmodiques urinaires : fésotérodine solifénacine	↑ antispasmodiques urinaires	À utiliser avec précaution. Surveiller l'apparition d'effets indésirables associés à la fésotérodine ou à la solifénacine; une réduction de la dose de fésotérodine ou de solifénacine peut être nécessaire.
Antidépresseurs : amitriptyline désipramine imipramine nortriptyline sertraline paroxétine trazodone	↑ antidépresseurs	L'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et de ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A). Il est donc recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque PREZCOBIX® est administré en concomitance avec ces antidépresseurs, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie de l'antidépresseur.

Autres INTI

Étant donné les différentes voies d'élimination utilisées par les autres INTI (zidovudine, zalcitabine, emtricitabine, stavudine, lamivudine et abacavir), qui sont principalement excrétés par voie rénale, on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse entre ces médicaments et PREZCOBIX®.

9.5 Interactions médicament-aliment

PREZCOBIX®, administré en comprimés doit être pris avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition au darunavir de PREZCOBIX®.

Effets des aliments sur l'absorption orale

Lorsque le darunavir était administré avec des aliments, le taux et le degré d'exposition étaient 2,27 et 1,7 fois supérieurs aux moments où il était administré sans aliments. Les comprimés

PREZCOBIX® doivent donc être pris avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition au darunavir de PREZCOBIX®.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

L'utilisation concomitante de PREZCOBIX® et du millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou de produits contenant du millepertuis, est contre-indiquée. On prévoit que la co-administration d'inhibiteurs de la protéase (y compris PREZCOBIX®) et de millepertuis entraînera une baisse marquée des concentrations de l'inhibiteur de la protéase, ce qui pourrait se traduire par des concentrations de darunavir sub-optimales, une perte de réponse virologique et un développement possible de résistance à PREZCOBIX® ou à la classe des inhibiteurs de la protéase (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 4).

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le darunavir est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1. Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines encodées par les gènes gag et pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, prévenant ainsi la maturation de particules virales infectieuses.

Le darunavir se lie fortement à la protéase du VIH-1 avec un K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M.

Le darunavir n'inhibe aucune des 13 protéases cellulaires humaines testées.

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif, basé sur le mécanisme de la sous-famille CYP3A. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique des substrats du CYP3A, comme le darunavir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie est raccourcie par le métabolisme dépendant du CYP3A.

10.2 Pharmacodynamie

Électrocardiogramme (effet sur l'intervalle QT)

Dans le cadre d'un essai ouvert randomisé et contrôlé par placebo et par témoin actif suivant un plan croisé en quatre phases, 40 sujets sains ont reçu des doses suprathérapeutiques de darunavir/ritonavir à 1 600/100 mg une fois par jour et à 800/100 mg deux fois par jour pendant sept jours.

À la concentration moyenne maximale observée dans cette étude, soit 6 599 ng/mL, l'augmentation moyenne du QTcF a été de 2,2 ms avec un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 90 % de - 2,0 à 6,3 ms. Lorsqu'on évalue l'IC bilatéral à 90 % pour les variations moyennes de QTcF à temps appareillés par rapport au contrôle par placebo, les limites supérieures des deux groupes darunavir/ritonavir n'ont jamais franchi la barre des 10 ms. Dans le contexte de cet essai, l'association darunavir/ritonavir ne semblait pas allonger l'intervalle QTc.

Les effets du cobicistat sur l'électrocardiogramme ont été établis lors d'une étude portant sur 48 sujets sains. Le cobicistat n'a pas allongé l'intervalle QTcF à des doses de 250 mg et 400 mg, donnant respectivement des expositions 2 à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique recommandée. Un modeste allongement de l'intervalle PR (+ 9,6 ms) a été observé à la C_{max}, soit 3 à 5 heures après l'administration de 250 mg de cobicistat. Cette différence n'était pas considérée comme cliniquement significative.

Dans une étude menée auprès de 35 sujets sains, les échocardiogrammes réalisés au départ et après avoir reçu 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'ont révélé aucun changement significatif sur le plan clinique de la fonction ventriculaire gauche.

Effets sur la créatinine sérique

L'effet du cobicistat sur la créatinine sérique a fait l'objet d'une étude de phase I menée auprès de sujets dont la fonction rénale était normale (DFGe \geq 80 mL/min, n = 12) ou dont l'insuffisance rénale était légère à modérée (DFGe 50 à 79 mL/min, n = 18). Une variation statistiquement significative par rapport au départ du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault, a été observée après 7 jours de traitement par le cobicistat à 150 mg chez les sujets dont la fonction rénale était normale ($9,9 \pm 13,1$ mL/min) et chez ceux dont l'insuffisance rénale était légère à modérée ($11,9 \pm 7,0$ mL/min).

Ces baisses du DFGe, calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault, étaient réversibles après l'arrêt du traitement par le cobicistat. Le débit réel de filtration glomérulaire, déterminé en fonction de la clairance du médicament test, l'iohexol, n'a pas été modifié par rapport au départ après le traitement par le cobicistat chez les sujets dont la fonction rénale était normale ni chez ceux dont l'insuffisance rénale était légère à modérée, ce qui indique que le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine ce qui se traduit par une réduction du DFGe calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault, sans avoir d'effet sur le débit réel de filtration glomérulaire.

10.3 Pharmacocinétique

Généralités

Dans une étude de biodisponibilité, l'exposition au darunavir s'est révélée comparable entre PREZCOBIX® et le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die à l'état d'équilibre et après un repas chez des patients sains.

La bioéquivalence entre PREZCOBIX® et le darunavir/cobicistat à 800/150 mg, administrés en concomitance en tant qu'agents individuels, a été établie chez des sujets sains à jeun et nourris (voir [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

Absorption

Absorption et biodisponibilité

Le darunavir a été rapidement absorbé après administration orale de PREZCOBIX® à des volontaires sains. La concentration plasmatique maximale du darunavir en présence du cobicistat est généralement atteinte en 3 à 4,5 heures. Les concentrations plasmatiques maximales de cobicistat ont été observées 2 à 5 heures après l'administration orale de PREZCOBIX® à des volontaires sains.

La biodisponibilité orale absolue d'une dose unique de 600 mg de darunavir seul a été approximativement de 37 %.

Le Tableau 6 présente les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre en fonction du temps pour le darunavir/cobicistat à 800/150 mg die.

Tableau 6 : Profils des concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre en fonction du temps pour le darunavir et le cobicistat à 800/150 mg die après les semaines 2 à 8 (sous-étude de pharmacocinétique de l'étude GS-US-216-0130, n = 60

Heures de mesure	Darunavir		Cobicistat	
	Moyenne ± É-T (ng/mL)	CV (%)	Moyenne ± É-T (ng/mL)	CV (%)
0 h	1 560 ± 1 328	85,1	76,2 ± 186,2	244,3
1 h	3 534 ± 2 132	60,3	390,2 ± 375,1	96,1
2 h	5 646 ± 2 048	36,3	663,5 ± 371,5	56,0
3 h	6 762 ± 1 855	27,4	822,2 ± 374,6	45,6
3,5 h	6 777 ± 1 771	26,1	826,8 ± 338,5	40,9
4 h	6 813 ± 1 876	27,5	821,4 ± 342,5	41,7
4,5 h	6 755 ± 2 053	30,4	834,6 ± 341,2	40,9
5 h	6 328 ± 1 959	31,0	787,7 ± 322,2	40,9
6 h	5 568 ± 1 875	33,7	681,9 ± 283,6	41,6
8 h	4 321 ± 1 681	38,9	485,6 ± 233,8	48,2
10 h	3 558 ± 1 498	42,1	343,8 ± 204,9	59,6
12 h	3 226 ± 1 331	41,3	244,1 ± 165,3	67,7
24 h	1 311 ± 969,5	74,0	32,8 ± 99,9	289,4

Dans le cadre d'études comparatives de biodisponibilité, la concentration minimale (C_{min}) moyenne relative du darunavir à l'état d'équilibre potentialisé par le cobicistat, était inférieure à la C_{min} du darunavir potentialisé par le ritonavir.

Lorsque le darunavir était administré avec des aliments, le taux de darunavir et son degré d'exposition étaient 2,27 et 1,7 fois plus élevés que lorsqu'il était administré sans aliments. Les comprimés PREZCOBIX® doivent donc être pris avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition au darunavir de PREZCOBIX® (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

Distribution

Environ 95 % du darunavir est lié aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP).

Le cobicistat est lié aux protéines plasmatiques humaines (97 à 98 %) et le rapport moyen des concentrations plasmatiques de médicament dans le sang était d'environ 2

Métabolisme

Les expériences *in vitro* réalisées avec des microsomes du foie humain indiquent que le darunavir subit principalement une métabolisation oxydative. Le darunavir est largement métabolisé par le système CYP hépatique, et presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. Un essai réalisé avec du darunavir radiomarqué au ¹⁴C chez des volontaires sains a montré que la majorité de la radioactivité retrouvée dans le plasma après une seule dose de darunavir/ritonavir à 400/100 mg provenait du médicament mère. On a identifié au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir chez l'être humain; tous ont montré une activité contre le VIH de type sauvage au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir.

Le cobicistat est métabolisé par l'oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et n'est pas métabolisé par glucuronidation. Après l'administration par voie orale d'une dose de cobicistat radiomarqué au ¹⁴C, 99 % de la radioactivité circulant dans le plasma étaient du cobicistat inchangé. De faibles taux de métabolites ont été observés dans l'urine et dans les selles, ce qui ne contribue pas à l'activité inhibitrice du CYP3A du cobicistat.

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose de cobicistat radiomarqué au ¹⁴C, on a pu retrouver respectivement dans les selles et dans l'urine 86 % et 8,2 % de la dose administrée. La demi-vie d'élimination terminale médiane du cobicistat est d'environ 3 à 4 heures.

Après l'administration d'une dose radiomarquée au ¹⁴C de darunavir/ritonavir à 400/100 mg, on a retrouvé environ 79,5 % et 13,9 % de la dose administrée dans les fèces et dans l'urine, respectivement. Environ 41,2 % et 7,7 % de la dose administrée se sont trouvés sous forme de darunavir inchangé dans les fèces et l'urine, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir a été de 11 h environ quand il était combiné au cobicistat. La clairance du darunavir intraveineux utilisé seul (à raison de 150 mg) et en association avec le ritonavir à faible dose était de 32,8 l/h et 5,9 l/h, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune étude évaluant la pharmacocinétique de PREZCOBIX® n'a été réalisée chez les enfants. PREZCOBIX® n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique du darunavir (administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose) ne varie pas considérablement dans le groupe d'âge (18 à 75 ans) évalué chez les patients atteints de VIH (n = 12, ≥ 65 ans) (voir [7.1 Populations particulières](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

La pharmacocinétique de PREZCOBIX® n'a pas été entièrement évaluée chez les personnes âgées (65 ans et plus).

- **Sexe** : Les analyses pharmacocinétiques de population montrent une exposition au darunavir (administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose) légèrement plus importante (16,8 %) chez les femmes infectées par le VIH (n = 68) comparativement aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée au sexe n'a été identifiée pour le cobicistat.

- **Femmes enceintes et femmes qui allaitent** : PREZCOBIX® en association avec un traitement de base a été évalué au cours d'un essai clinique mené chez 7 femmes enceintes qui étaient traitées par PREZCOBIX® avant leur participation à l'essai et qui étaient d'accord pour continuer leur traitement par PREZCOBIX® tout au long de l'étude. La période d'étude comprenait les second et troisième trimestres de la grossesse ainsi que les 12 semaines qui suivaient l'accouchement. Six femmes ont participé à l'essai au complet. L'une d'entre elles a présenté un échec virologique avec un taux d'ARN du VIH-1 > 1 000 copies/mL à partir de la visite du troisième trimestre de grossesse et tout au long de la période post-partum. Les cinq autres femmes ont maintenu une réponse virologique avec un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL tout au long de la période d'étude. Il n'existe aucune donnée clinique sur la réponse virologique lorsqu'un traitement par PREZCOBIX® est instauré pendant la grossesse.

L'exposition au darunavir total potentialisé par le cobicistat après la prise de PREZCOBIX® dans le cadre d'une thérapie antirétrovirale était significativement plus faible au cours des second et troisième trimestres de grossesse par comparaison aux 6 à 12 semaines de la période post-partum. La diminution des paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC_{24h}) du darunavir non lié (c.-à-d. de la fraction active) au cours de la grossesse par comparaison à la période post-partum était moins prononcée que pour le darunavir total.

Chez les femmes sous PREZCOBIX® durant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{min} du darunavir total étaient respectivement 49 %, 56 % et 92 % plus faibles que les valeurs observées durant la période post-partum; au cours du troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{min} du darunavir total étaient respectivement 37 %, 50 % et 89 % plus faibles que les valeurs observées durant la période post-partum.

- **Origine ethnique** : L'analyse pharmacocinétique de population portant sur le darunavir (administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose) chez les patients infectés par le VIH a indiqué que l'origine ethnique n'a pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'origine ethnique n'a été identifiée pour le cobicistat.

- **Insuffisance hépatique** : PREZCOBIX® n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Dans une étude à doses multiples associant darunavir et ritonavir (600/100 mg) deux fois par jour, il a été démontré qu'à l'état d'équilibre les paramètres pharmacocinétiques du darunavir chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère (classe A de Child-Pugh, n = 8) ou modérée (classe B de Child-Pugh, n = 8) étaient comparables à ceux des sujets sains. L'effet d'une dysfonction hépatique grave sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'a pas été étudié (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. La pharmacocinétique du cobicistat a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sans révéler de différences cliniquement pertinentes dans la pharmacocinétique du cobicistat chez ces sujets par rapport à des sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été étudié.

Co-infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

Lors des essais cliniques, on n'a pas obtenu de données pharmacocinétiques suffisantes pour déterminer l'effet d'une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C sur la pharmacocinétique de PREZCOBIX®.

- **Insuffisance rénale** : PREZCOBIX® n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonction rénale.

Les résultats d'une étude de bilan massique avec une dose radiomarquée au ¹⁴C de darunavir/ritonavir ont montré qu'environ 7,7 % de la dose de darunavir administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Comme le darunavir se lie en grande partie aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Bien que le darunavir n'ait pas été étudié chez les insuffisants rénaux, l'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la pharmacocinétique du darunavir n'était pas modifiée de façon significative chez les insuffisants rénaux modérés infectés par le VIH (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min, n = 20) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Insuffisance rénale](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Analyses pharmacocinétiques de population

Darunavir/cobicistat

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, les valeurs moyennes (É-T) de la C_{0h} et de l' ASC_{24h} du darunavir sont respectivement de 2 043 (\pm 1 257) ng/mL et de 100 152 (\pm 32 042) ng.h/mL, obtenues chez des patients infectés par le VIH-1 après l'administration orale de l'association darunavir/cobicistat à 800/150 mg une fois par jour en tant qu'agents individuels, en plus d'un traitement de base (sur la base d'un échantillon réduit, soit 298 patients de l'étude GS-US-216-0130); ces valeurs sont comparables à celles de la pharmacocinétique du darunavir lorsque le darunavir/ritonavir à 800/100 mg est administré une fois par jour (voir le Tableau 7) à des patients infectés par le VIH-1.

Tableau 7 : Analyses pharmacocinétiques estimatives de population du darunavir après l'administration de doses multiples de darunavir/cobicistat à 800/150 mg une fois par jour, utilisés en concomitance en tant qu'agents individuels un traitement de base chez des sujets infectés par le VIH-1 (étude GS-US-216-0130, analyse à 24 semaines)

Paramètre	darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour + traitement de base n = 298
ASC_{24h} (ng·h/mL)	
Moyenne \pm écart-type	100 152 \pm 32 042
Médiane (intervalle)	96 900 (34 500-224 000)
C_{0h} (ng/mL)	
Moyenne \pm écart-type	2 043 \pm 1 257
Médiane (intervalle)	1 875 (70-6 890)

n = nombre de patients présentant des données

Darunavir/ritonavir

Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients infectés par le VIH ont mis en évidence que les caractéristiques pharmacocinétiques du darunavir ne sont pas notablement différentes dans la tranche d'âge (18 à 75 ans) évaluée pour les patients infectés par le VIH. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré une exposition au darunavir légèrement plus importante chez les femmes infectées par le VIH comparativement aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Les analyses pharmacocinétiques du darunavir chez les patients infectés par le VIH indiquent que l'origine ethnique n'a pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir. Les paramètres pharmacocinétiques du darunavir à l'état d'équilibre chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère à modérée ont été comparables à ceux des patients sains; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère à modérée. PREZCOBIX® n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du darunavir ne sont pas significativement influencées chez les patients infectés par le VIH et présentant une insuffisance rénale modérée. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une dysfonction rénale grave ou une maladie rénale au stade terminal. Cependant, puisque la clairance rénale du darunavir et du cobicistat est limitée, on ne s'attend pas à une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients ayant une insuffisance rénale.

La pharmacocinétique du darunavir, administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose (100 mg), a été évaluée chez des volontaires sains adultes et des patients infectés par le VIH-1. Le Tableau 8 présente les analyses pharmacocinétiques de population estimatives pour le darunavir après l'administration orale de darunavir/ritonavir à 800/100 mg une fois par jour (sur la base d'un échantillon réduit, soit 335 patients de l'étude TMC114-C211 et 280 patients de l'étude TMC114-C229) à des patients infectés par le VIH-1.

Tableau 8 : Analyses pharmacocinétiques de population estimatives du darunavir/ritonavir administré à raison de 800/100 mg une fois par jour (étude TMC114-C211, analyse à 48 semaines, et étude TMC114-C229, analyse à 48 semaines)

Paramètre	Étude TMC114-C211 darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour n = 335	Étude TMC114-C229 darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour n = 280
ASC_{24h} (ng·h/mL)¹		
Moyenne ± écart-type	93 026 ± 27 050	93 334 ± 28 626
Médiane (intervalle)	87 854 (45 000-219 240)	87 788 (45 456-236 920)
C_{0h} (ng/mL)		
Moyenne ± écart-type	2 282 ± 1 168	2 160 ± 1 201
Médiane (intervalle)	2 041 (368-7 242)	1 896 (184-7 881)

n = nombre total de patients pour lesquels on dispose de données. ¹L'ASC_{24h} est calculée sur la base de l'ASC_{12h} x 2

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés PREZCOBIX® dans leur contenant d'origine, entre 15 et 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

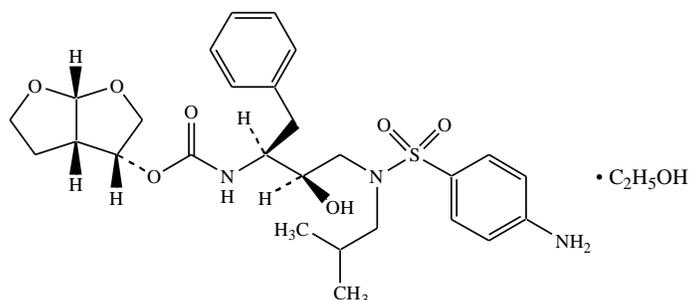
Dénomination commune : Éthanolate de darunavir

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

Formule moléculaire : C₂₇H₃₇N₃O₇S.C₂H₅OH

Masse moléculaire : 593,73 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : L'éthanolate de darunavir est une poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : La solubilité du darunavir (ou de l'éthanolate de darunavir) dans l'eau est d'environ 0,015 mg/mL à 20 °C.

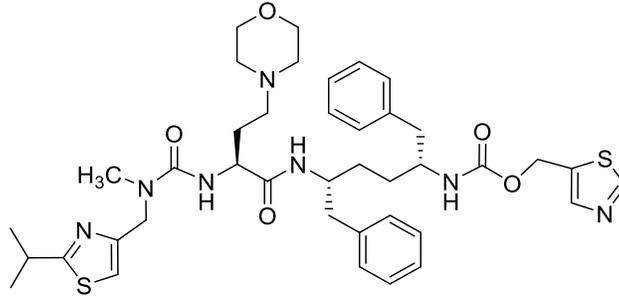
Dénomination commune : Cobicistat

Nom chimique : 1,3-thiazol-5-ylméthyl [(2*R*, 5*R*)-5-[[[(2*S*)-2-[(méthyl{[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]méthyl}carbamoyle)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino]-1,6-diphénylhexan-2-yl]carbamate.

Formule moléculaire : C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

Masse moléculaire : 776,0 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Le cobicistat est un solide de couleur blanche à jaunâtre. Le cobicistat est adsorbé sur le dioxyde de silicium.

Solubilité : La solubilité du cobicistat est approximativement de 0,1 mg/mL dans l'eau à 20 °C.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Généralités

L'effet antirétroviral de PREZCOBIX® est dû au darunavir. L'activité du cobicistat administré comme agent de potentialisation pharmacocinétique du darunavir a été démontrée dans le cadre d'études pharmacocinétiques durant lesquelles l'exposition au darunavir à 800 mg potentialisé par le cobicistat à 150 mg correspondait à celle observée lorsqu'il était potentialisé par le ritonavir à 100 mg. Le darunavir, comme composant de PREZCOBIX®, est bioéquivalent au darunavir à 800 mg administré une fois par jour en concomitance avec le cobicistat à 150 mg administré une fois par jour, tous deux utilisés en tant qu'agents individuels (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Études pivots comparatives de biodisponibilité](#)).

L'efficacité de PREZCOBIX® est confirmée par l'analyse des données de 24 semaines provenant de l'étude GS-US-216-0130, menée auprès de patients ayant déjà été traités ou non; et les deux essais de phase III : ARTEMIS (TMC114-C211), portant sur le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die administré à des patients n'ayant jamais été traités; et ODIN (TMC114-C229), portant sur le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die administré à des patients ayant déjà été traités.

Pour connaître les études sur l'innocuité et l'efficacité de PREZISTA®, ou de TYBOST, en association avec d'autres antirétroviraux, veuillez aussi consulter les monographies de ces produits.

14.1 Études cliniques par indication

Patients adultes n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux (TMC114-C211 [ARTEMIS])

Les données probantes sur l'efficacité du darunavir/ritonavir à 800/100 mg die chez des patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux sont basées sur des analyses de données à 192 semaines provenant de l'essai ouvert de phase III TMC114-C211, randomisé et contrôlé, qui a comparé le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die au lopinavir/ritonavir à

800/200 mg par jour (administré deux fois par jour ou une fois par jour). Les deux groupes ont reçu un traitement de base à dose fixe composé de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg die (TDF) et d'emtricitabine à 200 mg die (FTC). Les caractéristiques démographiques et les données de départ étaient équilibrées entre le groupe sous darunavir/ritonavir et celui sous lopinavir/ritonavir.

Dans le cadre de l'essai ARTEMIS, l'analyse des données après 192 semaines de traitement a révélé une efficacité antirétrovirale durable et un bénéfice immunologique dans le groupe sous darunavir/ritonavir. D'après l'analyse à 192 semaines, la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans la population en ITT a été de 68,8 % (n = 343) chez les patients du groupe sous darunavir/ritonavir par rapport à 57,2 % (n = 346) chez ceux du groupe sous lopinavir/ritonavir ($p < 0,001$; différence = 11,6 %; IC à 95 % = [- 4,4 à 18,8]).

Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ne présentant aucune mutation associée à une résistance au darunavir (TMC114-C229 [ODIN])

Les données sur l'efficacité du darunavir/ritonavir à 800/100 mg die chez des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ne présentant aucune mutation associée à une résistance au darunavir sont basées sur l'analyse à 48 semaines de l'essai de phase III TMC114-C229 (ODIN) randomisé et ouvert, qui comparait le darunavir/ritonavir à 800/100 mg die au darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. Les deux groupes ont reçu un traitement de base optimisé consistant en au moins deux INTI choisis par l'investigateur. Aucune disparité n'a été observée entre les deux groupes.

Dans l'analyse primaire des données de 48 semaines, la réponse virologique, définie comme une charge virale plasmatique confirmée de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL (ITT, délai avant la perte de la réponse virologique), était de 72,1 % (n = 294) pour le groupe sous darunavir/ritonavir die et de 70,9 % (n = 296) pour le groupe sous darunavir/ritonavir b.i.d. ($p < 0,001$; différence = 1,2 %; IC à 95 % = [- 6,1 à 8,5]).

GS-US-216-0130

Données démographiques et méthodologie de l'essai

L'essai GS-US-216-0130 est un essai de phase III ouvert, à un seul groupe, qui évaluait la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du darunavir administré en association avec le cobicistat à 313 patients adultes infectés par le VIH-1 (dont 295 n'ayant jamais été traités et 18 ayant déjà été traités). Ces patients ont reçu le darunavir à 800 mg une fois par jour en association avec le cobicistat à 150 mg une fois par jour, en plus d'un traitement de base choisi par l'investigateur composé de deux INTI actifs.

Au moment de la sélection, le test génotypique des patients infectés par le VIH-1 qui étaient admissibles à cet essai n'a révélé aucune mutation associée à une résistance au darunavir et a indiqué un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 $\geq 1\ 000$ copies/mL. La réponse virologique était définie, à l'aide d'une analyse instantanée, comme une charge virale plasmatique confirmée de l'ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL.

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques et données de départ des patients de l'essai ouvert GS-US-216-0130

	Tous les sujets darunavir/cobicistat à 800/150 mg die + TBO n = 313
Âge médian (ans) (tranche d'âge, ans)	35 (18-72)
Sexe	
Masculin	89 %
Féminin	11 %
Origine ethnique	
Blanche	60 %
Noire	35 %
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	1 %
Asiatique	1 %
Autochtone d'Hawaï ou insulaire du Pacifique	1 %
Autre	3 %
Taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 au départ (log ₁₀ copies/mL)	4,8
Numération initiale médiane de cellules CD4+, 10 ⁶ (cellules/L) (intervalle, cellules/L)	361,0 (5-1 473)
Pourcentage de patients dont la charge virale au départ est ≥ 100 000 copies/mL	42 %
Pourcentage de patients dont la numération initiale de cellules CD4+ est ≤ 200 x 10 ⁶ cellules/L	19 %

n = nombre total de patients appartenant à la population en ITT pour lesquels on dispose de données
TBO = traitement de base optimisé

Le tableau ci-dessous présente les données sur l'efficacité provenant des analyses à 24 semaines de l'essai GS-US-216-0130.

Tableau 10 : Réponse virologique au traitement randomisé de l'essai GS-US-216-0130 après 24 semaines

	Tous les sujets darunavir/cobicistat à 800/150 mg die + TBO n = 313
Patients présentant une efficacité virologique correspondant à un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	82,4 %
Échec virologique ¹	11,5 %
Aucune donnée associée à la réponse virologique pour la plage de 24 semaines ²	
<u>Raisons</u>	
Étude abandonnée en raison d'événements indésirables ou de décès ³	4,5 %
Étude abandonnée pour d'autres raisons ⁴	1,0 %
Données manquantes pour la plage de temps [‡] , mais participe toujours à l'étude	0,6 %

n= nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données

¹ Patients qui ont arrêté le traitement avant la semaine 24 pour manque ou perte d'efficacité; patients dont la charge virale était ≥ 50 copies/mL pour la plage de 24 semaines et patients dont le traitement de base a été modifié de façon non autorisée dans le protocole.

² Plage de 20 à 30 semaines

³ Patients qui ont abandonné en raison d'événements indésirables ou de décès à n'importe quel moment de la plage de temps à partir du jour 1, si aucune donnée relative à la réponse virologique au traitement n'a été obtenue pour la plage de temps spécifiée.

⁴ D'autres raisons comprennent : consentement annulé, perdus de vue, etc., si la charge virale était < 50 copies/mL, au moment de l'abandon.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Études pivots comparatives de biodisponibilité

Lors d'un essai ouvert de phase I, à dose unique, randomisé en trois volets et croisé avec deux permutations, on a évalué le taux et le degré de l'absorption du darunavir après l'administration d'un comprimé de darunavir/cobicistat à 800/150 mg (association à doses fixes) et de deux comprimés de darunavir à 400 mg (en présence de cobicistat à 150 mg) à 133 sujets des deux sexes sains, à jeun et non à jeun (repas faible en matières grasses et en calories, et repas riche en matières grasses et en calories).

Dans le volet 1, 74 sujets masculins et féminins à jeun ont reçu au hasard une dose orale unique de 800 mg de darunavir sous forme de comprimés à 400 mg (2 x 400 mg) et 150 mg de cobicistat (traitement A), puis une dose orale unique de 800/150 mg de darunavir/cobicistat sous forme d'un seul comprimé (association à doses fixes) (traitement B); la période de sevrage entre les traitements était d'au moins 7 jours. Les résultats montrent que la biodisponibilité du darunavir et du cobicistat contenus dans le comprimé de darunavir/cobicistat à 800/150 mg (association à doses fixes) est comparable à celle du darunavir (2 x 400 mg) et du cobicistat (150 mg) administrés en concomitance à des sujets à jeun.

Dans le volet 2, 40 sujets masculins et féminins non à jeun (repas faible en matières grasses et en calories) ont reçu au hasard une dose orale unique de 800 mg de darunavir sous forme de comprimés à 400 mg (2 x 400 mg) et 150 mg de cobicistat (traitement C), puis une dose orale

unique de 800/150 mg de darunavir/cobicistat (association à doses fixes) (traitement D); la période de sevrage entre les traitements était d'au moins 7 jours. Les résultats montrent que la biodisponibilité du darunavir et du cobicistat contenus dans le comprimé de darunavir/cobicistat à 800/150 mg (association à doses fixes) est comparable à celle du darunavir (2 x 400 mg) et du cobicistat (150 mg) administrés en concomitance à des sujets non à jeun ayant reçu un repas faible en matières grasses et en calories. Le résumé des résultats est présenté au Tableau 11.

Tableau 11 : Résumé des données comparatives de biodisponibilité chez des patients à jeun et non à jeun

Moyenne géométrique selon la méthode des moindres carrés						
Moyenne arithmétique (CV %)						
Darunavir	À jeun			Non à jeun (déjeuner standard)		
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio des moyennes géométriques (%) (intervalle de confiance à 90 %)	Test ¹	Référence ²	Ratio des moyennes géométriques (%) (intervalle de confiance à 90 %)
ASC _{dem} (ng.h/mL)	42 831 46 329 (39,9)	44 524 47 326 (38,7)	96,20 (90,98 – 101,71)	74 744 78 942 (33,8)	76 499 81 483 (33,8)	97,71 (93,08 – 102,57)
ASC _∞ (ng.h/mL)	43 058 46 291 (40,6)	44 851 47 668 (39,2)	96,00 (90,30 – 102,07)	74 302 78 811 (34,6)	75 962 79 836 (33,7)	97,81 (92,85 – 103,05)
C _{max} (ng/mL)	2 950 3 087 (30,0)	2 992 3 129 (29,8)	98,59 (93,72 – 103,73)	6 650 6 773 (19,8)	6 873 6 979 (17,2)	96,76 (93,06 – 100,60)
T _{max} ³ (h)	3,00 (1,00 – 12,00)	3,00 (1,00 – 12,00)		4,03 (1,50 – 9,05)	4,00 (1,00 – 9,00)	
T _½ ⁴ (h)	7,6 (46,9)	7,2 (46,2)		6,7 (51,3)	5,5 (29,6)	
Cobicistat	À jeun			Non à jeun (déjeuner standard)		
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio des moyennes géométriques (%) (intervalle de confiance à 90 %)	Test ¹	Référence ²	Ratio des moyennes géométriques (%) (intervalle de confiance à 90 %)
ASC _{dem} (ng.h/mL)	4 226 5 219 (58,5 %)	4 175 4 962 (50,2 %)	101,20 (91,77 – 111,61)	5 751 6 285 (43,5)	5 879 6 401 (42,9)	97,82 (94,65 – 101,10)
ASC _∞ (ng.h/mL)	4 580 5 448 (55,2 %)	4 390 5 106 (48,4 %)	104,33 (94,85 – 114,77)	5 842 6 388 (43,5)	5 975 6 511 (42,8)	97,77 (94,60 – 101,05)
C _{max} (ng/mL)	591 697 (48,6 %)	572 664 (45,4 %)	103,40 (94,25 – 113,44)	789 819 (27,0)	808 823 (25,3)	97,65 (93,77 – 101,70)

T _{max} ³ (h)	2,00 (1,00 – 5,03)	2,50 (1,00 – 5,03)		4,00 (1,00 – 5,02)	3,99 (1,00 – 5,03)	
T _{1/2} ⁴ (h)	3,9 (21,0 %)	4,0 (22,3 %)		3,8 (22,2)	3,9 (21,8)	

¹ Comprimé de darunavir/cobicistat à 800/150 mg (association à doses fixes) (G006)

² Comprimés de darunavir (2 x 400 mg) (F030) + comprimé de cobicistat (150 mg)

³ Médiane arithmétique exprimée (intervalle) seulement

⁴ Moyenne arithmétique exprimée (CV %) seulement

Dans le volet 3, l'effet des aliments sur la biodisponibilité orale du darunavir, lorsqu'il est administré sous forme de comprimé associant des doses fixes de darunavir/cobicistat, a été évalué chez 19 sujets de sexe masculin et féminin. L'exposition au darunavir après l'administration d'une dose unique de 800/150 mg de darunavir/cobicistat sous forme d'un seul comprimé (association à doses fixes) était plus importante lorsque les sujets avaient pris un déjeuner riche en matières grasses que lorsqu'ils étaient à jeun; les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{dem} et de l'ASC_∞ pour le darunavir étaient, respectivement, 2,27; 1,63 et 1,70 fois supérieures. L'exposition au cobicistat après l'administration d'une dose unique de 800/150 mg de darunavir/cobicistat sous forme d'un seul comprimé (association à doses fixes) était comparable lorsque le médicament était administré avec un déjeuner riche en matières grasses ou à jeun.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale *in vitro*

Le darunavir montre une activité contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques de VIH-1 et les souches de laboratoire de VIH-2 dans les lignées de cellules T fortement infectées, les cellules mononucléaires du sang périphérique humain et les monocytes/macrophages humains avec des valeurs de CE₅₀ médiane allant de 1,2 à 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/mL). Le darunavir présente une activité antivirale *in vitro* contre une large gamme d'isolats primaires du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O du VIH-1 avec des CE₅₀ allant de < 0,1 à 4,3 nM.

Ces CE₅₀ sont nettement inférieures aux concentrations de toxicité cellulaire à 50 % situées entre 87 µM et > 100 µM. La CE₅₀ du darunavir augmente d'un facteur médian de 5,4 en présence du sérum humain.

Le darunavir a présenté une activité antivirale synergique quand il a été étudié en association avec les IP ritonavir, nelfinavir ou amprénavir, et une activité antivirale additive quand il a été étudié en association avec les IP indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir ou tipranavir, ainsi qu'avec les inhibiteurs nucléosidiques (nucléotidiques) de la transcriptase inverse (IN(t)TI) zidovudine, lamivudine, zalcitabine, didanosine, stavudine, abacavir, emtricitabine ou ténofovir, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) névirapine, delavirdine, étravirine ou éfavirenz et l'inhibiteur de fusion enfuvirtide. Aucun antagonisme n'a été observé *in vitro* entre le darunavir et ces différents antirétroviraux.

Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale détectable contre le VIH-1, le VHB ou le VHC et n'antagonise pas les effets antiviraux du darunavir.

Résistance *in vitro*

La sélection *in vitro* du virus résistant au darunavir provenant du génotype sauvage du VIH-1 a été longue (plus de 2 ans). Les virus choisis ne pouvaient pas se développer en présence des concentrations de darunavir supérieures à 220 nM. Les virus choisis dans ces conditions et présentant une sensibilité réduite au darunavir (entre 23 et 50 fois) renfermaient deux à quatre substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. L'identification des facteurs déterminant la diminution de la sensibilité de ces virus au darunavir fait actuellement l'objet de recherches.

La sélection *in vitro* de VIH-1 résistant au darunavir (intervalle (FC) : de 53 à 641 fois le changement des valeurs de CE₅₀) provenant de neuf souches de VIH-1 renfermant des mutations associées à la résistance (MAR) à de multiples IP a entraîné l'apparition d'un total de 22 mutations dans la protéase, parmi lesquelles on retrouvait L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V et I84V dans plus de 50 % des neuf isolats résistants au darunavir. Un minimum de huit de ces mutations *in vitro* sélectionnées, dont au moins deux étaient déjà présentes dans la protéase avant la sélection, étaient nécessaires dans la protéase du VIH-1 pour que le virus devienne résistant (FC > 10) au darunavir.

Dans 1 113 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir, et dans 886 isolats initiaux provenant des patients ayant déjà été traités, seuls les sous-groupes présentant > 10 mutations associées à la résistance aux IP ont indiqué un FC médian > 10 pour le darunavir.

Résistance croisée *in vitro*

Une résistance croisée a été observée parmi différents IP. La diminution de la sensibilité au darunavir est < 10 fois pour 90 % des 3 309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir, ce qui indique que les virus résistants à la plupart des IP restent sensibles au darunavir.

Sept des neuf virus résistants au darunavir choisis parmi les virus résistants aux IP présentaient des données phénotypiques relatives au tipranavir. Six de ces virus présentaient un FC < 3 pour les CE₅₀ du tipranavir, indiquant une résistance croisée limitée entre ces deux IP.

Une résistance croisée entre le darunavir et les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de fusion ou les inhibiteurs de l'intégrase est peu probable étant donné que les cibles virales de ces inhibiteurs sont différentes.

Sélection *in vivo* de la résistance virale

Le profil de résistance de PREZCOBIX® est déterminé par le darunavir. Le cobicistat ne sélectionne aucune mutation du VIH associée à une résistance en raison de son manque d'activité antivirale. Le profil de résistance de PREZCOBIX® s'appuie sur l'analyse des données de 24 semaines provenant de l'essai GS-US-216-0130 mené auprès de patients ayant déjà été traités ou non, et de deux essais de phase III, l'un portant sur le darunavir/ritonavir administré à des patients n'ayant jamais été traités, et l'autre sur le darunavir/ritonavir administré à des patients ayant déjà été traités.

Sélection *in vivo* de la résistance virale pendant le traitement par PREZCOBIX®

D'après l'analyse à 24 semaines de l'essai GS-US-216-0130, aucune MAR aux IP ou aux INTI ne s'est développée chez les patients n'ayant jamais été traités. Un patient ayant déjà été traité a présenté une MAR liée au darunavir. Cette mutation n'était pas associée à une réduction de la sensibilité au darunavir. Un patient ayant déjà été traité a développé une MAR aux INTI, laquelle n'était pas associée à une diminution de la sensibilité aux INTI compris dans le traitement de base.

Sélection *in vivo* de la résistance virale pendant le traitement par darunavir/ritonavir à 800/100 mg die

D'après l'analyse après 192 semaines de l'essai TMC114-C211 (ARTEMIS), le nombre d'échecs virologiques était inférieur dans le groupe de patients ayant reçu du darunavir/ritonavir à 800/100 mg die comparativement aux patients ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir à 800/200 mg par jour (16,0 % par rapport à 20,5 %, respectivement). Parmi les échecs virologiques dans le groupe sous darunavir/ritonavir présentant des données génotypiques appariées au départ et à l'évaluation, on a identifié quatre patients présentant un développement de MAR liées à des IP. Parmi les échecs virologiques dans le groupe sous lopinavir/ritonavir, on a identifié neuf patients présentant un développement de MAR liées à des IP. Ceci n'a pas été associé à une perte de sensibilité au lopinavir. Dans le groupe sous darunavir/ritonavir et dans celui sous lopinavir/ritonavir, aucune mutation liée aux IP en cours de développement n'a été de type primaire (c.-à-d. majeur). Dans quatre cas d'échec virologique sous darunavir/ritonavir et dans sept cas d'échec virologique sous lopinavir/ritonavir, un maximum de deux MAR en voie de développement liées aux INTI ont été identifiées à la position 184 (n = 9); ces MAR étaient associées à une baisse de sensibilité à l'emtricitabine (FTC) comprise dans le traitement de base fixe.

D'après l'analyse à 48 semaines de l'essai TMC114-C229 (ODIN), le nombre d'échecs virologiques était comparable dans le groupe de patients ayant reçu du darunavir/ritonavir à 800/100 mg die et dans celui ayant reçu du darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. (22,1 % par rapport à 18,2 %, respectivement). Parmi les patients ayant présenté un échec virologique, sept patients (12 %) du groupe ayant reçu du darunavir/ritonavir à 800/100 mg die ont développé des MAR liées à des IP, comparativement à quatre patients (10 %) du groupe ayant reçu du darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. Seul un sujet, dans le groupe ayant reçu l'association darunavir/ritonavir die, a développé des mutations liées aux IP de type primaire (majeur) (V32I, M46I, L76V et I84V), qui comprenaient trois MAR liées au darunavir (V32I, L76V et I84V). L'apparition de ces MAR liées au darunavir a été associée à une perte de sensibilité au darunavir.

Tous les patients en échec virologique dans le groupe ayant reçu du darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. sont restés sensibles au darunavir. Quatre patients (6,7 %) et trois patients (7,1 %) en échec virologique ont développé une ou deux MAR liées aux INTI, respectivement,

dans le groupe ayant reçu du darunavir/ritonavir à 800/100 mg die et dans celui ayant reçu du darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. Chez trois et deux de ces patients en échec virologique dans le groupe ayant reçu du darunavir/ritonavir à 800/100 mg die et dans celui ayant reçu du darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d., respectivement, le développement de ces MAR liées aux INTI (V75I+M184V; M184V; T215Y dans le groupe « die » et M184V; M41L+T215Y dans le groupe « b.i.d. ») a été associé à une réduction de la sensibilité à un INTI compris dans le traitement de base.

Résistance croisée *in vivo* avec d'autres inhibiteurs de la protéase

Parmi les échecs virologiques de l'essai GS-US-216-0130, aucune résistance croisée à d'autres IP n'a été observée.

Parmi les échecs virologiques de l'essai ARTEMIS, aucune résistance croisée à d'autres IP n'a été observée.

Parmi les virus isolés des patients recevant l'association darunavir/ritonavir à 800/100 mg die et ayant subi un échec virologique dans le cadre de l'essai ODIN, 98 % sont restés sensibles au darunavir après le traitement. Au sein du même groupe de patients, 96 à 100 % de ceux qui étaient sensibles au départ à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au saquinavir ou au tipranavir sont demeurés sensibles à ces inhibiteurs de la protéase après le traitement. Parmi les patients en échec virologique recevant le darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d., aucune résistance croisée à d'autres IP n'a été observée.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Des études de toxicologie animale ont été réalisées avec le darunavir seul, chez des souris, des rats et des chiens, et avec l'association darunavir/ritonavir chez les rats et les chiens. Des études de toxicologie animale ont été réalisées avec le cobicistat seul, chez des souris, des rats, des lapins et des chiens. Aucune étude chez l'animal n'a été menée avec le darunavir en association avec le cobicistat. La toxicologie de l'association darunavir/cobicistat chez l'animal repose sur les études menées avec chacun des produits isolément.

Dans les études de toxicologie chronique réalisées chez les rats et les chiens, on n'a observé que des effets limités du traitement avec le darunavir. Chez le rat, les principaux organes affectés étaient le système hématopoïétique, le système de coagulation du sang, le foie et la thyroïde, et les effets toxiques ont été observés aux doses de 100 mg/kg/jour ou plus et à des expositions inférieures aux niveaux cliniques. Une baisse variable mais limitée des paramètres liés aux globules rouges a été observée, ainsi que des augmentations du temps de céphaline activé. Les changements observés au niveau du foie et de la thyroïde étaient considérés comme reflétant une réponse adaptative à l'induction enzymatique chez le rat plutôt qu'un effet indésirable. Dans les études de toxicité de l'association avec le ritonavir, aucun autre organe sensible à la toxicité n'a été signalé chez le rat. Chez le chien, aucun effet toxique majeur n'a été observé et aucun organe cible principal n'a été identifié comme étant affecté par des doses s'élevant jusqu'à 120 mg/kg/jour et à des expositions équivalentes à l'exposition clinique à la dose recommandée.

Cancérogénicité :

Le potentiel cancérogène du darunavir a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Des doses quotidiennes de 150, 450 et 1 000 mg/kg ont été administrées à des souris, et des doses de 50, 150 et 500 mg/kg ont été administrées à des rats. Une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles et les femelles des deux espèces. Des adénomes folliculaires thyroïdiens ont été relevés chez le rat mâle. L'administration de darunavir n'a pas causé d'augmentation statistiquement significative de l'incidence d'autres néoplasmes bénins ou malins chez la souris ou le rat. Les effets hépatocellulaires observés chez les rongeurs sont considérés comme étant d'une pertinence limitée pour l'être humain. L'administration répétée de darunavir à des rats a entraîné une induction enzymatique hépatique microsomale et une augmentation de l'élimination hormonale thyroïdienne, ce qui prédispose le rat, mais pas l'être humain, à des néoplasmes thyroïdiens. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques (d'après l'ASC) au darunavir étaient comprises entre 0,4 et 0,7 fois (souris) et entre 0,7 et 1 fois (rats) celles observées chez l'être humain aux doses thérapeutiques recommandées (600/100 mg deux fois par jour ou 800/100 mg une fois par jour).

Dans une étude de cancérogénicité à long terme portant sur le cobicistat chez la souris, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au médicament n'a été observée à des doses allant jusqu'à 50 et 100 mg/kg/jour (mâles et femelles, respectivement). Les expositions au cobicistat à ces doses étaient, respectivement, environ 7 fois (pour les mâles) et 16 fois (pour les femelles) supérieures à l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne. Dans une étude de cancérogénicité à long terme portant sur le cobicistat chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires ou des carcinomes de la glande thyroïde a été observée à des doses de 25 et 50 mg/kg/jour chez les mâles et de 30 mg/kg/jour chez les femelles. Les résultats concernant les cellules folliculaires sont considérés comme spécifiques au rat, secondaires à l'induction des enzymes microsomales hépatiques et au déséquilibre des hormones thyroïdiennes, et ils ne sont pas pertinents pour l'humain. Aux doses maximales testées lors de l'étude de cancérogénicité chez le rat, les expositions systémiques étaient environ 2 fois supérieures à l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne.

Génotoxicité :

Le darunavir ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique lors d'une série de tests *in vitro* et *in vivo* comprenant le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Le cobicistat n'était pas génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test de lymphomes chez la souris ou le test de micronoyaux chez le rat.

Cardiovasculaire

Les études *ex vivo* chez le lapin et *in vivo* chez le chien laissent penser que le cobicistat a un faible potentiel d'allongement de l'intervalle QT et peut légèrement allonger l'intervalle PR et diminuer la fonction du ventricule gauche à des concentrations moyennes au moins 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiogramme \(effet sur l'intervalle QT\)](#)).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

On a étudié la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez des rats traités par le darunavir, et des études de tératogénicité ont été réalisées chez des souris, des rats et des lapins; en outre, l'étude du développement prénatal et postnatal a été réalisée chez des rats.

Dans l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée avec le darunavir, on a observé une baisse significative du gain pondéral avec réduction proportionnelle ultérieure du nombre des ovulations, entraînant une diminution du nombre des fœtus vivants chez des rates traitées avec 1 000 mg/kg. Par ailleurs, on n'a observé aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité avec un traitement par le darunavir à des doses s'élevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux observés chez l'être humain à la dose clinique recommandée (ASC-0,5 fois). Jusqu'à ce même niveau posologique, on n'a pas observé d'effet tératogène avec le darunavir chez les rats ou les lapins recevant uniquement le darunavir ni chez les souris recevant l'association darunavir/ritonavir. Les niveaux d'exposition étaient plus faibles que ceux obtenus avec la dose clinique recommandée chez l'être humain. Dans l'évaluation du développement prénatal et postnatal chez les rats, le darunavir, seul ou avec le ritonavir, a entraîné une baisse passagère du gain pondéral de la progéniture pendant la période de lactation. Cette baisse a été attribuée à l'exposition au médicament par l'entremise du lait maternel. Aucune fonction post-sevrage n'a été modifiée par le darunavir utilisé seul ou en association avec le ritonavir.

La toxicité reproductive du cobicistat a été évaluée chez les rats et les lapins. Les études menées chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect du cobicistat sur la grossesse, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres concernant la fertilité et les capacités d'accouplement. Les études chez l'animal n'ont apporté aucune preuve de tératogénicité ni d'effet sur la fonction reproductive. Chez les rats et lapereaux des femelles traitées par le cobicistat pendant la gestation, il n'y avait aucun effet toxicologique significatif sur les paramètres de développement. Les expositions à des doses sans effet nocif observé (DSENO) pour le développement embryofœtal chez le rat et le lapin étaient, respectivement, 1,4 et 3,3 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Le cobicistat n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles ou femelles à des niveaux d'exposition quotidienne environ 3,3 fois plus élevés (ASC) que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg. La fertilité était normale chez les rats exposés quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle, à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 1,2 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Toxicité chez les jeunes animaux

Chez de jeunes rats recevant des doses directes de darunavir (allant de 20 mg/kg à 1 000 mg/kg) jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, une mortalité a été observée, de même que des convulsions chez certains animaux. Dans cet intervalle d'âge, les expositions plasmatiques, hépatiques et cérébrales étaient dépendantes de la dose et de l'âge et étaient considérablement supérieures à celles observées chez des rats adultes. Ces résultats ont été attribués à l'ontogénie des enzymes hépatiques du CYP450 participant au métabolisme du darunavir et à l'immaturation de la barrière hématoencéphalique. Aucune mortalité liée au traitement n'a été relevée chez les jeunes rats ayant reçu 1 000 mg/kg de darunavir (dose

unique) à l'âge de 26 jours ou 500 mg/kg (dose répétée) de l'âge de 23 à 50 jours, et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez des rats adultes. Chez l'être humain, l'activité des enzymes métabolisant le médicament avoisine les valeurs adultes dès l'âge de trois ans.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

P^rPREZCOBIX[®]

Darunavir (sous forme d'éthanolate de darunavir)/cobicistat

Comprimés pelliculés

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

Pourquoi utilise-t-on PREZCOBIX[®]?

- PREZCOBIX[®] est utilisé pour le traitement de l'infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes. PREZCOBIX[®] est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).
- Si vous avez des questions sur la manière de prévenir la transmission du VIH à d'autres personnes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Comment PREZCOBIX[®] agit-il?

PREZCOBIX[®] contient deux médicaments d'ordonnance, soit le darunavir et le cobicistat. Le darunavir est un type de médicament anti-VIH appelé inhibiteur de la protéase. Il bloque la protéase du VIH, une enzyme nécessaire à la multiplication du VIH. Le darunavir doit être associé à un autre médicament, le cobicistat. Le cobicistat augmente la quantité de darunavir dans votre sang pour maîtriser l'infection au VIH.

Utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH, PREZCOBIX[®] peut contribuer à réduire la quantité de VIH dans votre sang (ce qu'on appelle la « charge virale ») et à augmenter votre compte de cellules CD4+ (cellules T). L'infection au VIH détruit les cellules CD4+ qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre les infections. Une baisse de la quantité de VIH dans votre sang et une augmentation du compte de cellules CD4+ peuvent renforcer votre système immunitaire (les défenses naturelles de votre corps).

PREZCOBIX[®] est toujours pris en association avec d'autres médicaments anti-VIH. PREZCOBIX[®] doit également être pris avec des aliments.

PREZCOBIX[®] ne permet pas une guérison définitive de l'infection au VIH ni du sida. Il n'existe actuellement aucun traitement définitif de l'infection au VIH. Les personnes qui prennent PREZCOBIX[®] peuvent tout de même présenter des infections ou d'autres problèmes associés à l'infection au VIH. C'est pourquoi il est très important de continuer à vous faire suivre par un professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients de PREZCOBIX®?

Ingrédients médicinaux : l'éthanolate de darunavir et le cobicistat.

Ingrédients non médicinaux : Les autres ingrédients sont la crospovidone, l'hypermellose, le stéarate de magnésium et la cellulose microcristalline silicifiée. La pellicule du comprimé est constituée d'OPADRY® II rose (polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir).

PREZCOBIX® se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés pelliculés renfermant 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate de darunavir) et 150 mg de cobicistat.

N'utilisez pas PREZCOBIX® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à PREZCOBIX® ou à l'un de ses ingrédients, y compris aux ingrédients non médicinaux ou aux composants du contenant (voir « **Quels sont les ingrédients dans PREZCOBIX®?** »)
- vous avez une maladie sévère du foie
- vous prenez l'un des types de médicaments suivants parce que vous pourriez avoir des effets secondaires graves :

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1 (pour traiter une prostate élargie)	alfuzosine
Anticoagulants	apixaban (ELIQUIS) dabigatran (PRADAXA) rivaroxaban (XARELTO)
Anticonvulsivants (pour prévenir les manifestations épileptiques)	carbamazépine (TEGRETOL) phénobarbital phénytoïne (DILANTIN)
Antiarythmiques/antiangineux (pour traiter un rythme cardiaque irrégulier)	amiodarone (CORDARONE) dronédarone (MULTAQ) ivabradine (LANCORA) lidocaïne (administrée par injection)
Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)	colchicine
Antimycobactériens (pour traiter la tuberculose)	rifampicine (RIFADIN, RIFATER)
Antiviraux (pour traiter l'hépatite C)	elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER)
Dérivés de l'ergot de seigle (pour traiter la migraine et les maux de tête)	dihydroergotamine (MIGRANAL) ergonovine ergotamine (CAFERGOT)
Produits à base de plantes médicinales (pour améliorer l'humeur)	millepertuis commun
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase également appelés statines (pour diminuer le taux de cholestérol)	lovastatine (MEVACOR) simvastatine (ZOCOR)

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Autres agents réduisant les lipides sériques (pour diminuer le taux de cholestérol)	lomitapide
Bêta agonistes en inhalation (pour traiter l'asthme et/ou la maladie pulmonaire obstructive chronique)	salmétérol (ADVAIR)
Neuroleptiques (pour traiter des troubles psychiatriques)	lurasidone (LATUDA) pimozide (ORAP)
Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	sildénafil (REVATIO)
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (pour prévenir les caillots sanguins)	ticagrélor (BRILINTA)
Sédatifs/hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)	triazolam (HALCION)
Antagonistes des opioïdes (pour traiter la constipation induite par les opioïdes)	naloxéfol (MOVANTIK)

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser PREZCOBIX[®], afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes diabétique. En général, les médicaments anti-VIH, comme PREZCOBIX[®], peuvent augmenter le taux de sucre dans le sang.
- si vous avez des problèmes ou maladies de sévérité légère à modérée touchant le foie, y compris l'hépatite B et/ou C. Il est aussi possible que vous développiez une hépatite en prenant PREZCOBIX[®].
- si vous êtes atteint d'hémophilie. Les médicaments anti-VIH, comme PREZCOBIX[®], peuvent augmenter le risque de saignements.
- si vous avez une pancréatite (inflammation du pancréas).
- si votre taux de cholestérol ou de triglycérides (corps gras dans votre sang) est élevé. Votre professionnel de la santé vous fera faire un test sanguin pour vérifier votre taux de lipides (gras) avant de commencer le traitement par PREZCOBIX[®]. Il vérifiera ensuite régulièrement ce taux au cours de votre traitement.
- si vous avez une insuffisance rénale (problème touchant les reins). Votre professionnel de la santé mesurera vos taux de créatinine (test permettant d'évaluer votre fonction rénale).
- si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. On ignore si PREZCOBIX[®] peut être nocif pour l'enfant à naître. Vous ne devez pas prendre PREZCOBIX[®] si vous êtes enceinte. Si vous prenez PREZCOBIX[®] pendant votre grossesse, demandez à votre professionnel de la santé comment vous pouvez vous faire inscrire au Registre des grossesses sous traitement antirétroviral.
- si vous allaitez votre enfant. N'allaitez pas si vous prenez PREZCOBIX[®]. Vous ne devriez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH en raison du risque de transmission du VIH à votre nourrisson. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure manière de nourrir votre enfant.
- si vous êtes allergique aux sulfonamides.
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans.

Autres mises en garde

PREZCOBIX® ne va pas vous guérir définitivement de l'infection au VIH-1 ou du sida. Si vous prenez PREZCOBIX® ou tout autre médicament antirétroviral, vous pourrez continuer à développer des infections et d'autres complications liées à l'infection au VIH-1.

- PREZCOBIX® ne réduit pas le risque de transmettre le VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à votre sang. Pour votre santé et celle des autres, il est important de toujours adopter des pratiques sexuelles à faible risque en utilisant un condom en latex ou en polyuréthane, ou une autre méthode mécanique pour limiter le risque de contact sexuel avec tout liquide organique de votre corps, comme le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Il ne faut jamais utiliser des aiguilles usagées ou partager des aiguilles.
- Pendant la phase initiale du traitement par PREZCOBIX®, vous pourriez présenter des infections. Vous pourriez également présenter au cours de ce traitement des troubles auto-immuns (comme la maladie de Graves, l'hépatite auto-immune, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré).
- Pendant le traitement par PREZCOBIX®, vous pourriez présenter une réaction cutanée (touchant la peau). Les signes et symptômes d'une telle réaction peuvent être : éruption cutanée sévère ou éruption accompagnée de fièvre, sensation de malaise général (inconfort), fatigue, douleur touchant les muscles ou les articulations, ampoules, lésions orales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie (augmentation du nombre de globules blancs dans le sang). Si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes, arrêtez immédiatement de prendre PREZCOBIX® et contactez votre professionnel de la santé.

Consultations et examens :

Des troubles du foie pouvant parfois être sévères ont été signalés. Avant d'instaurer le traitement par PREZCOBIX®, votre professionnel de la santé vous demandera de faire des analyses de sang. Si vous avez une hépatite B ou C chronique, votre professionnel de la santé devra surveiller vos analyses de sang plus souvent, car vous avez un risque plus important de présenter des troubles du foie. Discutez avec votre professionnel de la santé des signes et des symptômes liés aux troubles du foie. Parmi ces signes et symptômes, on compte : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée (couleur du thé), selles de couleur pâle, nausées, vomissements, perte d'appétit ou douleur, gêne ou sensibilité du côté droit du corps sous les côtes.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec PREZCOBIX®:

- Vous ne devez pas prendre PREZCOBIX® en association avec le vardénafil, car cela pourrait poser un risque accru d'effets secondaires du vardénafil, tels qu'une baisse de la tension artérielle, des changements visuels ou une érection du pénis se prolongeant au-delà de 4 heures.
- Signalez à votre professionnel de la santé si vous prenez des contraceptifs à base d'œstrogène. PREZCOBIX® peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogène

qui permettent de contrôler les naissances. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception (non hormonales) additionnelles ou de remplacement, tel le condom.

- Signalez à votre professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH (p. ex. de la rilpivirine, du fumarate de ténofovir disoproxil). PREZCOBIX® peut être associé à certains médicaments anti-VIH mais n'est pas recommandé avec d'autres.
- Indiquez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes, y compris le millepertuis (*Hypericum perforatum*). PREZCOBIX® peut avoir des interactions avec de nombreux médicaments. Des effets secondaires graves se manifesteront parfois si on prend PREZCOBIX® avec certains autres médicaments (voir « **Ne prenez pas PREZCOBIX® si** » :).

Si vous prenez PREZCOBIX®, vous ne devez pas prendre les médicaments suivants :

- des médicaments qui pourraient avoir des effets sur vos reins et dont vous n'avez pas parlé à votre professionnel de la santé;
- d'autres médicaments qui contiennent des inhibiteurs de la protéase comme l'atazanavir (REYATAZ), l'indinavir (CRIXIVAN), le saquinavir (INVIRASE), le lopinavir (KALETRA) ou le darunavir (PREZISTA®);
- d'autres médicaments qui contiennent du cobicistat (STRIBILD);
- du ritonavir (KALETRA, NORVIR).

Signalez à votre professionnel de la santé si vous prenez l'un des médicaments suivants. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de faire des analyses de sang supplémentaires.

Type de médicament	Exemples de noms génériques (noms de marque)
Antiarythmiques/antiangineux (pour le cœur)	digoxine disopyramide flécaïnide mexilétine propafénone
Agents anticancéreux (pour traiter le cancer)	dasatinib (SPRYCEL) nilotinib (TASIGNA) vinblastine vincristine évérolimus (AFINITOR) irinotécan
Anticoagulants (pour prévenir la coagulation des globules rouges)	dabigatran (PRADAXA) édoxaban (LIXIANA) warfarine (COUMADIN)

Type de médicament	Exemples de noms génériques (noms de marque)
Anticonvulsivants (pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions)	clonazépam (CLONAPAM) éthosuximide (ZARONTIN) oxcarbazépine (TRILEPTAL)
Antidépresseurs (pour traiter la dépression, l'anxiété ou le trouble de panique)	amitriptyline désipramine imipramine nortriptyline paroxétine (PAXIL) sertraline (ZOLOFT) trazodone (OLEPTRO)
Anti-infectieux (pour traiter les infections bactériennes)	clarithromycine (BIAXIN) érythromycine (ERYC)
Antifongiques (pour traiter les infections fongiques)	fluconazole (DIFLUCAN) kétoconazole (NIZORAL) itraconazole (SPORANOX®) isavuconazole posaconazole (POSANOL) voriconazole (VFEND)
Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)	colchicine
Antimycobactériens (pour traiter les infections bactériennes)	rifabutine (MYCOBUTIN) rifampicine (RIFADIN, RIFATER)
Antiplaquettaires (pour prévenir la coagulation des globules rouges)	clopidogrel (PLAVIX)
Antiviraux (pour traiter l'hépatite C)	glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET)
Bêta-bloquants (pour traiter les maladies du cœur)	carvédilol métoprolol (BETALOC, LOPRESOR) timolol
Inhibiteurs calciques (pour traiter les maladies du cœur)	amlodipine (CADUET, TWYNSTA) diltiazem (CARDIZEM, TIAZAC) félodipine nifédipine (ADALAT)

Type de médicament	Exemples de noms génériques (noms de marque)
	vérapamil (ISOPTIN, VERELAN)
Corticostéroïdes (pour traiter l'inflammation ou l'asthme)	bétaméthasone budésonide (PULMICORT, RHINOCORT, SYMBICORT) dexaméthasone propionate de fluticasone (ADVAIR DISKUS, CUTIVATE, FLONASE, FLOVENT DISKUS) mométasone prednisone (WINPRED) triamcinolone
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	bosentan (TRACLEER®)
Contraceptifs à base d'œstrogène	éthinyloestradiol noréthindrone norgestimate drospirénone
Agents stimulant l'état de veille	modafinil
Agents anti-VIH – Antagonistes du CCR5 (pour traiter l'infection au VIH)	maraviroc (CESENTRI)
Agents anti-VIH – Inhibiteurs du transfert de brin de l'intégrase (pour traiter l'infection au VIH)	elvitégravir (STRIBILD)
Agents anti-VIH – Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (pour traiter l'infection au VIH)	delavirdine (RESCRIPTOR) éfavirenz (SUSTIVA) étravirine (INTELENCE®) névirapine (VIRAMUNE)
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pour abaisser les taux de cholestérol)	atorvastatine (LIPITOR) pravastatine (PRAVACHOL) rosuvastatine (CRESTOR)
Immunosuppresseurs (pour prévenir les rejets après une greffe)	cyclosporine (SANDIMMUNE, NEORAL) tacrolimus (PROGRAF) sirolimus (RAPAMUNE) évérolimus (AFINITOR)
Analgésiques narcotiques	buprénorphine/naloxone (SUBOXONE)

Type de médicament	Exemples de noms génériques (noms de marque)
(pour traiter la dépendance aux opioïdes)	fentanyl (ABSTRAL, DURAGESIC®) méthadone mépéridine oxycodone tramadol (DURELA, RALIVIA, TRAMACET®, TRIDURAL, ULTRAM®, ZYTRAM XL)
Neuroleptiques (pour traiter les troubles psychotiques)	perphénazine rispéridone (RISPERDAL®, RISPERDAL CONSTA®) quétiapine (SEROQUEL)
Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter la dysfonction érectile)	sildénafil (VIAGRA) vardénafil (LEVITRA) tadalafil (CIALIS)
Sédatifs/hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)	bupirone clorazépate diazépam (DIAZEMULS, VALIUM) midazolam (administré par injection) flurazépam (DALMANE, SOM-PAM) zolpidem
Antiémétiques (pour contrôler les troubles de la motilité gastro-intestinale supérieure)	dompéridone
Antispasmodiques urinaires (pour traiter une vessie hyperactive)	fésotérodine solifénacine

Dites à votre professionnel de la santé si vous prenez des médicaments que vous avez obtenus sans ordonnance.

Cette liste **n'est pas** une énumération complète des médicaments que vous devriez signaler à votre professionnel de la santé. Assurez-vous de connaître tous les médicaments que vous prenez, de les prendre en note et d'en garder une liste sur vous. Montrez cette liste à tout professionnel de la santé chaque fois que vous obtenez un nouveau médicament. Votre professionnel de la santé pourra vous dire si vous pouvez prendre ces médicaments avec PREZCOBIX®. Ne commencez pas à prendre de nouveaux médicaments pendant votre traitement par PREZCOBIX® sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé une liste des médicaments qui peuvent avoir des interactions avec PREZCOBIX®.

Comment utiliser PREZCOBIX®?

- Utilisez toujours PREZCOBIX® en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. En cas de doute, il faut vérifier auprès de votre professionnel de la santé.

- Les comprimés PREZCOBIX® doivent être avalés entiers, sans être brisés ou broyés. Avaler avec de l'eau si nécessaire.
- Si vous avez des questions concernant l'heure de la prise de PREZCOBIX®, votre professionnel de la santé peut vous aider à décider d'un horaire qui vous convient.
- **Vous devez toujours prendre PREZCOBIX® avec des aliments.** Le type d'aliments n'est pas important.
- Continuez à prendre PREZCOBIX® jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter. Prenez la quantité exacte de PREZCOBIX® que votre professionnel de la santé vous a prescrite, dès le tout début du traitement. Pour être sûr que la prise de PREZCOBIX® vous soit bénéfique, vous ne devez pas omettre des doses ni interrompre le traitement. Si vous ne prenez pas PREZCOBIX® comme prescrit, les effets bénéfiques de PREZCOBIX® pourraient être réduits ou même disparaître complètement.
- Si votre professionnel de santé vous a prescrit de la didanosine entérosoluble avec PREZCOBIX®, vous devez prendre la didanosine au moins 1 heure avant ou 2 heures après PREZCOBIX®.

Dose habituelle

Dose habituelle pour les adultes :

Prenez les comprimés PREZCOBIX® chaque jour en suivant exactement la prescription de votre professionnel de la santé.

La dose de PREZCOBIX® est d'un comprimé, une fois par jour (un comprimé contient 800 mg de darunavir et 150 mg de cobicistat).

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de PREZCOBIX®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de PREZCOBIX® et que plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, attendez et prenez la dose suivante de PREZCOBIX® à l'heure habituelle. Si vous oubliez une dose et que moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement la dose oubliée de PREZCOBIX®. Puis prenez la dose suivante de PREZCOBIX® à l'heure habituelle.

Si vous oubliez de prendre une dose de PREZCOBIX®, ne doublez pas la dose suivante pour compenser. Ne prenez à aucun moment une dose supérieure ou inférieure à la dose prescrite de PREZCOBIX®.

N'arrêtez pas de prendre PREZCOBIX® sans d'abord en discuter avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PREZCOBIX®?

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

Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés chez 15,7 % des patients recevant PREZCOBIX®. Des éruptions cutanées (de sévérité généralement légère à modérée) peuvent survenir plus fréquemment chez les patients prenant PREZCOBIX® en même temps que du raltégravir que chez les patients prenant soit l'un, soit l'autre de ces médicaments. Contactez immédiatement votre professionnel de la santé en cas d'apparition d'une éruption cutanée. Votre professionnel de la santé vous indiquera si vos symptômes peuvent être pris en charge en poursuivant le traitement ou si vous devez arrêter de prendre PREZCOBIX®.

Chez certains patients, on a signalé une éruption cutanée sévère ou mettant la vie en danger. **Si vous présentez une éruption cutanée sévère (p. ex. ampoules, peau qui pèle) pouvant être accompagnée de symptômes tels que fièvre, fatigue, enflure du visage ou des ganglions lymphatiques, douleur musculaire et troubles du foie, cessez immédiatement de prendre PREZCOBIX® et contactez votre professionnel de la santé.**

Les autres effets secondaires graves pertinents rapportés peu fréquemment ou rarement ont été l'inflammation du foie ou du pancréas, l'augmentation des taux de lipides dans le sang, le diabète et des changements au niveau de la répartition des graisses dans le corps. Des cristaux de darunavir peuvent se former dans le rein et entraîner une maladie rénale.

Les effets secondaires les plus fréquents incluent la diarrhée, les nausées, les maux de tête, la douleur abdominale et les vomissements.

Certains effets secondaires sont typiques des médicaments anti-VIH de la même famille que PREZCOBIX®. Ce sont :

- un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) et le diabète. Cela peut se produire chez les patients prenant PREZCOBIX® ou d'autres inhibiteurs de la protéase. Certains patients atteints de diabète avant le traitement par PREZCOBIX® peuvent connaître une aggravation de leur diabète. D'autres peuvent présenter un diabète pendant le traitement par PREZCOBIX®. Certains patients devront modifier leur traitement antidiabétique. D'autres pourraient nécessiter un nouveau médicament antidiabétique.
- une augmentation des saignements chez les patients atteints d'hémophilie (un trouble empêchant le sang de coaguler de manière appropriée). Cela pourrait se produire chez les patients prenant PREZCOBIX® parce que ce problème a été signalé avec d'autres inhibiteurs de la protéase.
- des changements au niveau de la répartition des graisses dans le corps. Ces changements peuvent se produire chez les patients qui prennent des médicaments anti-VIH. Ils peuvent inclure une augmentation des graisses dans le haut du dos, le cou, les seins, dans la région du dos, du thorax et du ventre. De plus, les jambes, les bras et le visage peuvent perdre du tissu gras. On ignore la cause exacte de ces symptômes et leurs effets à long terme sur la santé.
- une élévation des taux de triglycérides et de cholestérol (des corps gras qui se trouvent dans votre sang). Votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang.
- le développement d'une pancréatite (inflammation du pancréas) accompagnée de symptômes tels que douleur abdominale, nausées et vomissements. Si vous éprouvez ces

symptômes pendant que vous prenez PREZCOBIX[®], contactez votre professionnel de la santé.

- des modifications de votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire pourrait devenir plus puissant et commencer à combattre des infections qui étaient dissimulées dans votre corps depuis longtemps, ou vous pourriez présenter une maladie auto-immune durant laquelle votre système immunitaire réagirait contre votre propre corps. Ces maladies peuvent être la maladie de Graves qui touche la glande thyroïde, l'hépatite auto-immune, le syndrome de Guillain-Barré qui touche le système nerveux ou la polymyosite qui touche les muscles. Ces maladies auto-immunes peuvent survenir à n'importe quel moment, parfois des mois après le début du traitement contre le VIH. Les symptômes peuvent parfois être sévères. Par conséquent, contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :
 - température élevée (fièvre),
 - douleur articulaire ou musculaire,
 - rougeur, éruption cutanée, enflure,
 - douleur abdominale,
 - jaunissement de la peau et des yeux,
 - fatigue ou
 - tout nouveau symptôme.

Avisez rapidement votre professionnel de la santé de l'apparition de ces symptômes ou de tout autre symptôme inhabituel. Si le problème persiste ou s'aggrave, obtenez des soins médicaux.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
<u>Éruption cutanée sévère pouvant parfois mettre la vie en danger</u> : ampoules et peau qui pèle pouvant être accompagnées de symptômes tels que fièvre, fatigue, enflure du visage ou des ganglions lymphatiques, douleur musculaire et troubles du foie.			✓
<u>Troubles, maladie ou insuffisance hépatiques (touchant le foie)</u> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée (couleur du thé), selles pâles, nausées, vomissements, perte d'appétit, ou douleur, gêne ou sensibilité du côté droit du corps sous les côtes.		✓	
<u>Diabète</u> (taux de sucre élevé dans le sang) : soif intense, mictions fréquentes (uriner fréquemment), suralimentation, perte de poids inexplicée, mauvaise cicatrisation des plaies, infections.		✓	
<u>Pancréatite (inflammation du pancréas)</u> : douleur abdominale, nausées et vomissements.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

PREZCOBIX® doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver les comprimés PREZCOBIX® dans leur contenant d'origine, à température ambiante entre 15 et 30 °C. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur la façon de conserver vos comprimés.

Ce médicament est prescrit pour votre problème de santé spécifique. Ne l'utilisez pas pour une autre affection et ne le donnez pas à une autre personne. Conservez PREZCOBIX® et tous vos médicaments hors de la portée des enfants. Si vous pensez avoir pris une quantité supérieure à la dose prescrite de ce médicament, contactez le centre antipoison le plus proche ou présentez-vous à un service d'urgence immédiatement.

Ce feuillet présente un résumé des renseignements sur PREZCOBIX®. Si vous avez des questions sur PREZCOBIX® ou le VIH, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Pour en savoir plus sur PREZCOBIX® :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc. Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 3 mars 2023

© 2023 JANSSEN Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.