

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate) et 150 mg de cobicistat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

REZOLSTA est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus.

L'utilisation de REZOLSTA doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

##### *Patients naïfs d'ARV*

La posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé de REZOLSTA une fois par jour, à prendre avec de la nourriture.

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

Chez les patients pré-traités par des médicaments antirétroviraux sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/mL et un taux de CD4+  $\geq 100 \times 10^6$  cellules/L (voir rubrique 4.1), il est possible d'utiliser un comprimé pelliculé de REZOLSTA une fois par jour avec de la nourriture.

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

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

Si l'oubli de REZOLSTA est constaté dans les 12 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de REZOLSTA

avec de la nourriture. Si l'oubli a été constaté plus de 12 heures après l'horaire habituel de la prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par voie hépatique. Des études réalisées séparément avec darunavir/ritonavir et cobicistat suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B). Cependant, REZOLSTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du darunavir ou du cobicistat chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et/ou au cobicistat et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Il a été montré que le cobicistat diminue la clairance de la créatinine estimée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Le traitement par REZOLSTA ne doit pas être initié chez des patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min si le médicament co-administré (p. ex. emtricitabine, lamivudine, ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, phosphate ou succinate) ou adéfovir dipivoxil) requiert des adaptations de dose en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

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

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

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de REZOLSTA chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 17 ans n'ont pas été établies (voir rubriques 4.4 et 5.3). Aucune donnée n'est disponible. Pour des raisons de sécurité, REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubriques 4.4 et 5.3).

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

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

## Mode d'administration

### Voie orale

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

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

La co-administration avec les médicaments suivants, en raison du risque de perte de l'effet thérapeutique (voir rubrique 4.5) :

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

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

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

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

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

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

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

### Patients pré-traités par des ARV

REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les patients pré-traités présentant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir ou ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique  $\geq 100\ 000$  copies/mL ou un taux de CD4+  $< 100 \times 10^6$  cellules/L (voir rubrique 4.2).

Les associations avec des traitements de fond optimisés (TO) autres que  $\geq 2$  INTI n'ont pas été étudiées dans cette population. Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées (voir rubrique 5.1).

### Grossesse

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

### Sujets âgés

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

### Réactions cutanées sévères

Au cours du programme de développement clinique du darunavir/ritonavir (N=3 063), des réactions cutanées sévères, qui peuvent être accompagnées de fièvre et/ou d'élévations des transaminases, ont été rapportées chez 0,4% des patients. La survenue d'un DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms) et d'un syndrome de Stevens–Johnson a été rarement ( $< 0,1\%$ ) rapportée et depuis la mise sur le marché, la survenue de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée a été rapportée. Le traitement par REZOLSTA doit être immédiatement arrêté si des signes ou symptômes de réactions cutanées sévères apparaissent. Ceux-ci peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, bulles, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie.

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

### Allergie aux sulfamides

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

### Hépatotoxicité

La survenue d'une hépatite médicamenteuse (de type hépatite aiguë, hépatite cytolytique) a été rapportée avec darunavir/ritonavir. Au cours du programme de développement clinique (N=3 063), une hépatite a été rapportée chez 0,5% des patients recevant un traitement par une association d'antirétroviraux incluant darunavir/ritonavir. Les patients ayant des troubles pré-existants de la

fonction hépatique, y compris une hépatite chronique B ou C active, présentent un risque plus élevé d'anomalies de la fonction hépatique incluant des effets indésirables hépatiques sévères et pouvant être fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

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

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

### Patients présentant des pathologies associées

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

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

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

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

#### *Patients hémophiles*

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

## Poids corporel et paramètres métaboliques

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

## Ostéonécrose

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

## Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

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

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

## Interactions avec d'autres médicaments

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

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

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

## Population pédiatrique

L'utilisation de REZOLSTA n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (âgés de 3 à 17 ans). REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

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

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

### Médicaments pouvant être affectés par darunavir/cobicistat

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

Par conséquent, REZOLSTA ne doit pas être associé à des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels une augmentation de l'exposition systémique peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital (faible marge thérapeutique) (voir rubrique 4.3).

### Médicaments qui modifient l'exposition au darunavir/cobicistat

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

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

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

### Tableau d'interactions

Les interactions attendues entre REZOLSTA et les médicaments antirétroviraux et non-antirétroviraux sont présentées dans le tableau ci-dessous et sont basées sur les interactions identifiées avec darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat et avec cobicistat.



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

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

<b>INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS</b>		
<b>Médicaments par classe thérapeutique</b>	<b>Interaction</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<b>ANTIRÉTROVIRAUX DU VIH</b>		
<b><i>Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteur de transfert de brins)</i></b>		
Dolutégravir	En théorie, il est attendu que le dolutégravir n'affecte pas la pharmacocinétique du REZOLSTA.	REZOLSTA et le dolutégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Raltégravir	Certaines études cliniques suggèrent que le raltégravir peut entraîner une faible diminution des concentrations plasmatiques du darunavir.	A ce jour, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne paraît pas être cliniquement significatif. REZOLSTA et le raltégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
<b><i>Inhibiteurs nucléo(s)tidiques de la transcriptase inverse du VIH (INTI)</i></b>		
Didanosine 400 mg une fois par jour	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	REZOLSTA et la didanosine peuvent être utilisés sans adaptation posologique. La didanosine, lorsqu'elle est co-administrée avec REZOLSTA, doit être administrée à jeun, soit 1 heure avant soit 2 heures après la prise de REZOLSTA (pris avec de la nourriture).
Ténofovir disoproxil*  *L'étude a été menée avec du fumarate de ténofovir disoproxil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir. (inhibition de la glycoprotéine P).	REZOLSTA et le ténofovir disoproxil peuvent être utilisés sans adaptation posologique. La surveillance de la fonction rénale peut être indiquée lorsque REZOLSTA est associé au ténofovir disoproxil, en particulier chez les patients présentant une maladie systémique ou rénale sous-jacente ou chez les patients prenant des agents néphrotoxiques.
Emtricitabine/ténofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide ↔ Ténofovir ↑	La dose recommandée d'emtricitabine/ténofovir alafénamide en cas de co-administration avec REZOLSTA est de 200/10 mg une fois par jour.

Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Sur la base des différentes voies d'élimination des autres INTI (emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine) qui sont principalement excrétés par le rein, et du métabolisme de l'abacavir qui n'est pas dépendant du CYP, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et REZOLSTA.	REZOLSTA peut être utilisé avec ces INTI sans adaptation posologique.
<b><i>Inhibiteurs non nucléo(s)tidiques de la transcriptase inverse du VIH (INNTI)</i></b>		
Efavirenz	En théorie, il est attendu que l'efavirenz entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec l'efavirenz n'est pas recommandée.  Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
Etravirine	En théorie, il est attendu que l'étravirine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec l'étravirine n'est pas recommandée.  Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
Névirapine	En théorie, il est attendu que la névirapine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A). Il est attendu que REZOLSTA augmente les concentrations plasmatiques de la névirapine. (inhibition du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec la névirapine n'est pas recommandée.  Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
Rilpivirine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine. (inhibition du CYP3A).	REZOLSTA peut être co-administré avec la rilpivirine sans adaptation posologique car l'augmentation attendue des concentrations de la rilpivirine n'est pas considérée comme cliniquement significative.
<b>ANTAGONISTES DU CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg deux fois par jour	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du maraviroc. (inhibition du CYP3A).	La dose recommandée de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec REZOLSTA. Pour plus d'informations, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du maraviroc.
<b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS <math>\alpha</math>1-ADRÉNERGIQUES</b>		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine (inhibition du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA et de l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANESTHÉSIIQUES</b>		
Alfentanil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfentanil.	L'utilisation concomitante de REZOLSTA peut nécessiter une diminution de la dose d'alfentanil et nécessite une surveillance des risques de dépression respiratoire prolongée ou retardée.

<b>ANTIACIDES</b>		
Hydroxyde d'aluminium/magnésium Carbonate de calcium	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	REZOLSTA et les antiacides peuvent être utilisés en même temps sans adaptation posologique.
<b>ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES</b>		
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Méxilétiline Propafénone  Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments antiarythmiques. (inhibition du CYP3A et / ou du CYP2D6)	Des précautions sont nécessaires et une surveillance des concentrations thérapeutiques, si disponible, est recommandée lors de la co-administration de ces médicaments antiarythmiques avec REZOLSTA.  La co-administration de l'amiodarone, du bépridil, de la dronédarone, de l'ivabradine, de la quinidine ou de la ranolazine avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. (inhibition de la glycoprotéine P)	Il est recommandé d'initier le traitement par la dose de digoxine la plus faible possible chez les patients traités par REZOLSTA. La dose de digoxine doit être augmentée avec précaution jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en évaluant l'état clinique général du patient.
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		
Clarithromycine	En théorie, il est attendu que la clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (inhibition du CYP3A). Les concentrations de clarithromycine peuvent être augmentées lors de la co-administration avec REZOLSTA. (inhibition du CYP3A).	La prudence est nécessaire lorsque la clarithromycine est associée à REZOLSTA.  Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il est nécessaire de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la clarithromycine pour la posologie recommandée.
<b>ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	En théorie, la co-administration de REZOLSTA avec ces médicaments anticoagulants peut augmenter les concentrations de l'anticoagulant, pouvant entraîner une augmentation du risque de saignements (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	La co-administration de REZOLSTA avec ces anticoagulants n'est pas recommandée.
Dabigatran Ticagrelor	En théorie, la co-administration de REZOLSTA avec le dabigatran ou le ticagrelor peut augmenter les concentrations de l'anticoagulant. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	La co-administration de REZOLSTA avec le dabigatran ou le ticagrelor est contre-indiquée.  Il est recommandé d'utiliser les autres antiplaquettaires non affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (p.ex. prasugrel) (voir rubrique 4.3).
Warfarine	En théorie, REZOLSTA peut modifier les concentrations plasmatiques de la warfarine.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est co-administrée avec REZOLSTA.

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

<b>MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX</b>		
Colchicine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de colchicine. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	Si un traitement par REZOLSTA est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients avec une fonction rénale ou hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale la co-administration de la colchicine avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANTIPALUDIQUES</b>		
Artéméther/ Luméfántrine	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de luméfántrine. (inhibition du CYP3A).	REZOLSTA et artéméther/luméfántrine peuvent être utilisés sans adaptation posologique; cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfántrine, l'association doit être utilisée avec prudence.
<b>ANTIMYCOBACTERIENS</b>		
Rifampicine	En théorie, il est attendu que la rifampicine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A)	La co-administration de la rifampicine avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine Rifapentine	En théorie, il est attendu que ces médicaments antimycobactériens entraînent une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A)	<p>La co-administration de REZOLSTA avec la rifabutine et la rifapentine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Une surveillance accrue des éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment neutropénie et uvéite, est recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine, conduisant à un risque de résistance aux rifamycines et à un échec thérapeutique. Les recommandations officielles sur le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en compte.</p> <p>Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.</p>

<b>ANTICANCÉREUX</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</p> <p>Évérolimus Irinotécan</p>	<p>En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces anticancéreux. (inhibition du CYP3A).</p>	<p>Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter en cas de co-administration avec REZOLSTA, provoquant un risque accru d'événements indésirables habituellement associés à ces médicaments. Des précautions sont nécessaires en cas d'association de l'un de ces anticancéreux avec REZOLSTA.</p> <p>L'utilisation concomitante de l'évérolimus ou de l'irinotécan et de REZOLSTA n'est pas recommandée.</p>
<b>ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES</b>		
<p>Perphénazine Risperidone Thioridazine</p> <p>Lurasidone Pimozide Sertindole Quétiapine</p>	<p>En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces neuroleptiques. (inhibition du CYP3A, CYP2D6 et/ou de la P-gp).</p>	<p>Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec la perphénazine, la rispéridone ou la thioridazine. Une réduction de la dose de ces neuroleptiques doit être envisagée lors de la co-administration avec REZOLSTA.</p> <p>L'association de lurasidone, pimozide, quétiapine ou sertindole avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
<b>β-BLOQUANTS</b>		
<p>Carvédilol Métoprolol Timolol</p>	<p>En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces β-bloquants. (inhibition du CYP3A).</p>	<p>Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec des bêta-bloquants et une réduction de la dose des bêta-bloquants doit être envisagée.</p>
<b>INHIBITEURS DE CANAUX CALCIQUES</b>		
<p>Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil</p>	<p>En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de canaux calciques. (inhibition du CYP3A et/ou CYP2D6).</p>	<p>Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec REZOLSTA.</p>

<b>CORTICOSTÉROÏDES</b>		
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (y compris bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone).	Interactions non étudiées avec les composants de REZOLSTA. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec REZOLSTA, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique.	L'utilisation concomitante de REZOLSTA et de corticostéroïdes qui sont métabolisés par le CYP3A (par exemple propionate de fluticasone ou autres corticostéroïdes pris par inhalation ou par voie nasale) peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes, moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la bécloéthasone prise par voie intranasale ou par inhalation, doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.
Dexaméthasone (par voie systémique)	En théorie, il est attendu que la dexaméthasone (par voie systémique) entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A).	La dexaméthasone par voie systémique doit être utilisée avec précaution lorsqu'elle est associée à REZOLSTA.
<b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE</b>		
Bosentan	En théorie, il est attendu que le bosentan entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A). Il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan. (inhibition du CYP3A).	La co-administration de REZOLSTA avec le bosentan n'est pas recommandée.
<b>ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE SUR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)</b>		
<b><i>Inhibiteurs de protéase NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	En théorie, REZOLSTA peut augmenter l'exposition au grazoprevir (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)	L'utilisation concomitante de REZOLSTA et d'elbasvir/grazoprevir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, REZOLSTA peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition de la P-gp, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3).	La co-administration de REZOLSTA avec glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
Siméprévir	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du siméprévir. Le siméprévir peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat.	La co-administration de REZOLSTA avec le siméprévir n'est pas recommandée.

<b>INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE</b>		
<p>Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine Rosuvastatine</p> <p>Lovastatine Simvastatine</p>	<p>Atorvastatine (10 mg une fois par jour) : atorvastatine ASC ↑ 290% atorvastatine C<sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatine C<sub>min</sub> ND</p> <p>Rosuvastatine (10 mg une fois par jour) : rosuvastatine ASC ↑ 93% rosuvastatine C<sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatine C<sub>min</sub> ND</p> <p>En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la fluvastatine, la pitavastatine, la pravastatine, la lovastatine et la simvastatine. (inhibition du CYP3A et/ou des transporteurs).</p>	<p>La co-administration d'un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase avec REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des agents hypolipidémiants, ce qui peut provoquer des événements indésirables, telles que des myopathies.</p> <p>Si la co-administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec REZOLSTA est souhaitée, il est recommandé de débiter avec la dose la plus faible et d'augmenter la posologie jusqu'à obtenir l'effet clinique souhaité, tout en surveillant la tolérance.</p> <p>La co-administration de REZOLSTA avec la lovastatine et la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
<b>AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS</b>		
Lomitapide	En théorie, REZOLSTA devrait augmenter l'exposition au lomitapide en cas de co-administration. (inhibition du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
<b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H<sub>2</sub></b>		
Cimétidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	REZOLSTA peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> sans adaptation posologique.
<b>IMMUNOSUPPESSEURS</b>		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces immunosuppresseurs. (inhibition du CYP3A).	Un suivi des concentrations de l'agent immunosuppresseur doit être réalisé en cas de co-administration.
Évérolimus		L'utilisation concomitante de l'évérolimus et de REZOLSTA n'est pas recommandée.
<b>AGONISTES BÊTA INHALÉS</b>		
Salmétérol	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du salmétérol. (inhibition du CYP3A).	La co-administration du salmétérol avec REZOLSTA n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner une augmentation du risque d'évènement indésirable cardiovasculaire avec le salmétérol, notamment un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
<b>ANALGÉSQUES OPIOÏDES/TRAITEMENT DE SUBSTITUTION</b>		
Buprénorphine/naloxone	En théorie, REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et/ou de norbuprénorphine.	Une adaptation posologique de la buprénorphine lors de la co-administration avec REZOLSTA n'apparaît pas nécessaire mais une surveillance clinique accrue des signes de toxicité aux opioïdes est recommandée.



Méthadone	En théorie, REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone.  Avec le darunavir boosté par le ritonavir, une faible diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone a été observée. Pour plus d'informations voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.	Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec REZOLSTA. Une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien chez certains patients.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, REZOLSTA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou CYP3A).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec ces analgésiques.
<b>CONTRACEPTIFS À BASE D'ŒSTROGÈNES</b>		
Drospirénone (3 mg une fois par jour)  Éthinylestradiol (0,02 mg une fois par jour)  Noréthistérone	drospirénone ASC ↑ 58% drospirénone C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirénone C <sub>min</sub> ND  éthinyloestradiol AUC ↓ 30% éthinyloestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% éthinyloestradiol C <sub>min</sub> ND  En théorie, REZOLSTA peut altérer les concentrations plasmatiques de la noréthistérone. (inhibition de la CYP3A, induction des UGT/SULT)	Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogène sont co-administrés avec REZOLSTA. Les signes cliniques de déficit en œstrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des œstrogènes en tant que traitement hormonal substitutif. Lorsque REZOLSTA est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.
<b>ANTAGONISTES OPIOÏDES</b>		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de REZOLSTA et du naloxegol est contre-indiquée.
<b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRIASE, TYPE 5 (PDE-5)</b>		
Dans le traitement des troubles de l'érection Sildénafil Tadalafil Vardénafil          Avanafil	En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des ces inhibiteurs de PDE-5. (inhibition du CYP3A).	La co-administration des inhibiteurs de la PDE-5 utilisés dans le traitement des troubles de l'érection avec REZOLSTA doit être réalisée avec précaution. Si un traitement par sildénafil, vardénafil ou tadalafil est indiqué en association à REZOLSTA, les posologies recommandées sont les suivantes : sildénafil à dose unique ne dépassant pas 25 mg sur 48 heures, vardénafil à dose unique ne dépassant pas 2,5 mg sur 72 heures ou tadalafil à dose unique ne dépassant pas 10 mg sur 72 heures.  L'association d'avanafil avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

<p>Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire</p> <p>Sildénafil Tadalafil</p>	<p>En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des ces inhibiteurs de PDE-5. (inhibition du CYP3A).</p>	<p>Il n'a pas été établi de dose efficace et bien tolérée du sildénafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en co-administration avec REZOLSTA. Le risque d'événements indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) est plus élevé. Par conséquent, la co-administration de REZOLSTA et du sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>La co-administration du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec REZOLSTA n'est pas recommandée.</p>
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
<p>Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole</p>	<p>En théorie, aucune interaction n'est attendue</p>	<p>REZOLSTA peut être co-administré avec les inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.</p>
<b>SÉDATIFS/HYPNOTIQUES</b>		
<p>Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam (voie parentérale) Zolpidem</p> <p>Midazolam (voie orale) Triazolam</p>	<p>En théorie, il est attendu que REZOLSTA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces sédatifs/hypnotiques. (inhibition du CYP3A)</p>	<p>Une surveillance clinique est recommandée lorsque REZOLSTA est co-administré avec ces sédatifs/hypnotiques et une dose plus faible des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée.</p> <p>Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de REZOLSTA avec le midazolam par voie parentérale.</p> <p>Si REZOLSTA est co-administré avec le midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire, afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une adaptation de la posologie du midazolam doit être envisagée, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.</p> <p>La co-administration de midazolam par voie orale ou de triazolam avec REZOLSTA est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>

<b>TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE</b>		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de REZOLSTA avec la dapoxétine est contre-indiquée.
<b>MÉDICAMENTS UROLOGIQUES</b>		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudié.	Utiliser avec précaution. Surveiller les effets indésirables de la fésotérodine ou de la solifénacine, une réduction de la dose de la fésotérodine ou de la solifénacine peut être nécessaire.

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

##### Grossesse

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

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

##### Allaitement

Le passage éventuel du darunavir ou du cobicistat dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des études effectuées chez le rat ont montré que le darunavir était excrété dans le lait à des doses élevées (1 000 mg/kg/jour) entraînant une toxicité. Des études effectuées chez l'animal ont montré que le cobicistat était excrété dans le lait. En raison du risque de transmission du VIH et des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les mères recevant REZOLSTA doivent être informées qu'elles ne doivent allaiter en aucun cas.

##### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme sur l'effet du darunavir ou du cobicistat concernant la fertilité. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité des animaux n'a été observé (voir rubrique 5.3). D'après les études effectuées chez l'animal, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'est attendu avec REZOLSTA.

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

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

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

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

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans l'étude de phase 3 GS-US-216-130 étaient : diarrhée (28%), nausées (23%) et éruptions cutanées (16%). Les effets indésirables graves étaient : diabète sucré, hypersensibilité (médicamenteuse), syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, éruption cutanée et vomissements. Tous ces effets indésirables graves sont survenus chez un patient (0,3%), excepté les éruptions cutanées chez 2 patients (0,6%).

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

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

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

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

#### Effets indésirables avec darunavir/cobicistat chez les patients adultes

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

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

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

### Description des effets indésirables particuliers

#### *Eruptions cutanées*

Au cours des essais cliniques du darunavir/ritonavir et du darunavir/cobicistat, les éruptions cutanées étaient principalement légères à modérées, survenant souvent au cours des quatre premières semaines de traitement et disparaissant avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Dans une étude à un seul bras évaluant le darunavir 800 mg une fois par jour en association avec le cobicistat 150 mg une fois par jour et d'autres antirétroviraux, 2,2% des patients ont arrêté le traitement en raison d'une éruption cutanée.

#### *Paramètres métaboliques*

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

#### *Troubles musculo-squelettiques*

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

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

#### *Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire*

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

### *Saignement chez les patients hémophiles*

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

### *Diminution de la clairance estimée de la créatinine*

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

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

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

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

### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de REZOLSTA chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 17 ans n'a pas été établie (voir rubriques 4.4 et 5.3).

### Autres populations particulières

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

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

L'expérience de surdosage aigu chez l'Homme avec REZOLSTA ou avec darunavir associé au cobicistat pris séparément est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de darunavir seul sous forme de solution buvable et jusqu'à 1 600 mg de darunavir en comprimé associé au ritonavir ont été administrées à des volontaires sains sans effet symptomatique délétère.

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage avec REZOLSTA. Le traitement du surdosage par REZOLSTA comporte des mesures générales de surveillance dont la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Le darunavir et le cobicistat étant fortement liés aux

protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour une élimination significative des substances actives.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Activité antivirale *in vitro*

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

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

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

#### Résistance

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

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

De faibles taux de développement de résistance du virus VIH-1 sont observés chez les patients naïfs d'ARV qui ont été traités pour la première fois par REZOLSTA ou par darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour en association avec d'autres ARV, et chez les

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

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

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

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

<sup>c</sup> Listes IAS-USA

<sup>d</sup> Le phénotype à l'inclusion n'était pas disponible dans l'essai GS-US-216-130

### Résistance croisée

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

### Données cliniques

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

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



800 mg/100 mg une fois par jour respectivement chez des patients naïfs d'ARV et des patients pré-traités par des ARV.

#### Description des essais cliniques de REZOLSTA chez les adultes

*Efficacité du darunavir 800 mg une fois par jour co-administré avec 150 mg de cobicistat une fois par jour chez des patients naïfs d'ARV et des patients pré-traités par des ARV*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ODIN			
Résultats	Semaine 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour + TO N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour + TO N=296	Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Avec ARN du VIH-1 à l'inclusion (copies/mL)	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
< 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
≥ 100 000			
Avec taux de CD4+ à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> cellules/L)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Avec une souche VIH-1	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type B	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0 ; 12,6)
Type AE	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6 ; 13,7)
Type C	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0 ; -5,3)
Autre <sup>c</sup>			
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

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

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

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

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

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

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

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

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec REZOLSTA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Dans une étude de biodisponibilité entre REZOLSTA et darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour, l'exposition au darunavir s'est révélée comparable à l'état d'équilibre et après la prise de nourriture chez le sujet sain. La bioéquivalence entre REZOLSTA et darunavir/cobicistat 800/150 mg co-administrés séparément a été établie chez le sujet sain après la prise de nourriture et à jeun.

## Absorption

### *Darunavir*

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

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

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

## Distribution

### *Darunavir*

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

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

### *Cobicistat*

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

## Biotransformation

### *Darunavir*

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

### *Cobicistat*

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

## Élimination

### *Darunavir*

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

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

#### *Cobicistat*

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

#### Populations particulières

##### Population pédiatrique

La pharmacocinétique du REZOLSTA n'a pas été établie chez le patient pédiatrique.

##### Sujets âgés

###### *Darunavir*

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

###### *Cobicistat*

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

##### Sexe

###### *Darunavir*

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

###### *Cobicistat*

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

##### Insuffisance rénale

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

###### *Darunavir*

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

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

###### *Cobicistat*

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

##### Insuffisance hépatique

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

### *Darunavir*

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

### *Cobicistat*

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

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

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

### *Grossesse et période post-partum*

Le traitement par REZOLSTA pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir. Chez les femmes recevant REZOLSTA pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la  $C_{max}$ , de l' $ASC_{24h}$  et de la  $C_{min}$  en darunavir total étaient respectivement 49%, 56% et 92 % plus basses par rapport à la période post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la  $C_{max}$ , de l' $ASC_{24h}$  et de la  $C_{min}$  en darunavir total étaient respectivement 37%, 50% et 89% plus basses par rapport à la période post-partum. La fraction libre était également considérablement réduite, avec notamment des réductions d'environ 90% de la  $C_{min}$ . La principale cause de ces faibles expositions est une réduction importante de l'exposition au cobicistat résultant de l'induction enzymatique associée à la grossesse (voir ci-dessous).

<b>Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum</b>			
<b>Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)</b>	<b>Deuxième trimestre de grossesse (n=7)</b>	<b>Troisième trimestre de grossesse (n=6)</b>	<b>Période post-partum (6-12 semaines) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$ASC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Darunavir

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

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

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

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

Compte-tenu des incertitudes concernant le niveau de développement de la barrière hémato-encéphalique et des enzymes hépatiques chez l'Homme, REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Le risque carcinogène du darunavir a été évalué chez la souris et le rat par gavage oral sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Des doses quotidiennes de 150, 450 et 1 000 mg/kg ont été administrées chez la souris et des doses de 50, 150 et 500 mg/kg ont été administrées chez le rat. Des augmentations dose-dépendantes de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires ont été observées chez les mâles et les femelles des deux espèces. Des adénomes folliculaires thyroïdiens ont été relevés chez le rat mâle. L'administration de darunavir n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement

significative de l'incidence de tout autre néoplasme bénin ou malin chez la souris ou le rat. Les tumeurs hépatocellulaires et thyroïdiennes observées chez les rongeurs sont considérées comme étant d'une pertinence limitée pour l'Homme. L'administration répétée de darunavir chez le rat a entraîné une induction enzymatique hépatique microsomale et une augmentation de l'élimination hormonale thyroïdienne, prédisposant le rat, mais pas l'Homme, à des néoplasmes thyroïdiens. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) au darunavir lorsqu'il est co-administré au ritonavir, ont été entre 0,4 et 0,7 fois (chez la souris) et entre 0,7 et 1 fois (chez le rat) celles observées chez l'Homme aux doses thérapeutiques recommandées.

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

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

### Cobicistat

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Hypromellose  
Silice colloïdale anhydre  
Cellulose microcristalline silicifiée  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium

#### Enrobage du comprimé

Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé  
Macrogol 3350  
Dioxyde de titane  
Talc  
Oxyde de fer rouge  
Oxyde de fer noir



## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans

6 semaines après ouverture du flacon.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

Boite d'un flacon.

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

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

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

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

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

EU/1/14/967/001

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

Date de première autorisation : 19 Novembre 2014

Date du dernier renouvellement :

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

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

## **ANNEXE II**

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

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italie

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

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**ÉTUI CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimés pelliculés  
darunavir/cobicistat

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate) et 150 mg de cobicistat.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Ne pas utiliser au-delà de 6 semaines après ouverture du flacon.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

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

EU/1/14/967/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

rezolsta

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

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

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

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimés  
darunavir/cobicistat

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate) et 150 mg de cobicistat.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



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

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

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

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

EU/1/14/967/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### REZOLSTA 800 mg/150 mg, comprimés pelliculés darunavir/cobicistat

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

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

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

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

#### **1. Qu'est-ce que REZOLSTA et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que REZOLSTA ?**

REZOLSTA contient du darunavir et du cobicistat comme substances actives.

Le darunavir appartient à un groupe de médicaments du VIH appelé « inhibiteurs de protéase » qui agissent en diminuant la quantité de VIH dans votre corps à un taux très faible. Il est donné en association avec le cobicistat, qui augmente la quantité de darunavir dans votre sang.

Le traitement par REZOLSTA améliorera votre système immunitaire (les défenses naturelles de votre corps) et diminuera le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH, mais REZOLSTA ne guérit pas l'infection par le VIH.

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

REZOLSTA est utilisé pour traiter les adultes âgés de 18 ans et plus, qui sont infectés par le VIH (voir Comment prendre REZOLSTA).

REZOLSTA doit être pris en association avec d'autres médicaments du VIH. Votre médecin vous prescrira l'association médicamenteuse qui vous est la plus adaptée.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre REZOLSTA ?**

##### **Ne prenez jamais REZOLSTA**

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

##### **Ne pas associer REZOLSTA avec l'un des médicaments suivants.**

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

<b>Médicament</b>	<b>Indication du médicament</b>
<i>Alfuzosine</i>	pour traiter l'hypertrophie de la prostate
<i>Amiodarone, bépridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine</i>	pour traiter certains troubles cardiaques, par exemple, les rythmes cardiaques anormaux
<i>Carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne</i>	pour prévenir les crises d'épilepsie
<i>Astémizole ou terféndine</i>	pour traiter les symptômes allergiques
<i>Colchicine</i> (si vous avez des troubles rénaux/hépatiques)	pour traiter la goutte ou la fièvre méditerranéenne familiale
<i>Association lopinavir/ritonavir</i>	médicament anti-VIH
<i>Rifampicine</i>	pour traiter certaines infections telles que la tuberculose
<i>Lurasidone, pimozide, quétiapine ou sertindole</i>	pour traiter des troubles psychiatriques
<i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle</i> tels que <i>ergotamine, dihydroergotamine, ergométrine et méthylergonovine</i>	pour traiter les céphalées migraineuses
<i>Cisapride</i>	pour traiter des problèmes d'estomac
<i>Millepertuis (Hypericum perforatum)</i>	produit à base de plantes pour traiter la dépression
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	pour traiter l'infection hépatite C
<i>Lovastatine, simvastatine et lomitapide</i>	pour abaisser les taux de cholestérol
<i>Triazolam ou midazolam par voie orale</i> (par la bouche)	pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété
<i>Sildénafil</i>	pour traiter un trouble cardiaque et pulmonaire, appelé hypertension artérielle pulmonaire. Il existe d'autres utilisations du sildénafil. Voir rubrique « Autres médicaments et REZOLSTA ».
<i>Avanafil</i>	pour traiter les troubles de l'érection
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	pour aider à arrêter l'agrégation des plaquettes chez les patients avec un antécédent de crise cardiaque
<i>Naloxegol</i>	pour traiter la constipation induite par les opioïdes
<i>Dapoxétine</i>	pour traiter l'éjaculation précoce
<i>Dompéridone</i>	pour traiter les nausées et vomissements

### **Avertissements et précautions**

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

Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

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

Les patients traités par REZOLSTA peuvent développer une éruption cutanée. Dans de rares cas, l'éruption peut devenir sévère voire engager le pronostic vital. Veuillez contacter votre médecin si vous développez une éruption cutanée.

Chez les patients traités par REZOLSTA et le raltégravir (contre l'infection par le VIH), des éruptions cutanées (généralement légères ou modérées) peuvent survenir plus fréquemment que chez les patients recevant chacun de ces médicaments séparément.

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

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

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

### **Enfants et adolescents**

REZOLSTA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents car il n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et REZOLSTA**

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

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

REZOLSTA ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments antiviraux qui contiennent un booster ou d'autres antiviraux qui nécessitent l'utilisation d'un booster. Dans certains cas, il peut être nécessaire de modifier la posologie des autres médicaments. C'est pourquoi, vous devez toujours informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH et suivre attentivement les instructions de votre médecin concernant les médicaments qui peuvent être associés.

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

- *Bosentan* (pour traiter les maladies cardiaques)

- *Dexaméthasone* (injectable) (un corticostéroïde)
- *Efavirenz, étravirine, névirapine* (pour traiter l'infection par le VIH)
- *Rifapentine, rifabutine* (pour traiter les infections bactériennes).

Les effets des autres médicaments pourraient être modifiés si vous prenez REZOLSTA. Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Amolodipine, carvedilol, diltiazem, disopyramide, félodipine, flécaïnide, lidocaïne, métoprolol, mexilétine, nicardipine, nifédipine, propafénone, timolol, vérapamil* (pour traiter les maladies cardiaques), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s).
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarine* (pour diminuer la coagulation sanguine), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être altéré(s); votre médecin devra peut être contrôler votre sang.
- *Clonazépam* (pour prévenir les crises d'épilepsie).
- Des contraceptifs hormonaux à base d'œstrogènes et des traitements hormonaux de substitution. REZOLSTA est susceptible de diminuer leur efficacité. Quand ils sont utilisés pour la contraception, d'autres méthodes contraceptives non hormonales sont recommandées.
- *Éthinylestradiol/drospirénone*. REZOLSTA pourrait augmenter le risque d'élévation du taux de potassium par la drospirénone.
- *Atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine* (pour diminuer les taux de cholestérol). Le risque de lésion musculaire peut augmenter. Votre médecin évaluera quel traitement abaissant le cholestérol est le plus adapté à votre situation.
- *Ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus* (pour inhiber votre système immunitaire), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s). Votre médecin peut vouloir effectuer des analyses complémentaires.
- *Des corticostéroïdes, y compris la bétaméthasone, le budésonide, la fluticasone, la mométasone, la prednisone, la triamcinolone*. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les allergies, l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin, les affections inflammatoires oculaires, articulaires et musculaires, ainsi que d'autres affections inflammatoires. Si d'autres options ne peuvent pas être utilisées, ce médicament ne peut être utilisé qu'après une évaluation médicale et sous étroite surveillance par votre médecin afin de détecter d'éventuels effets secondaires des corticostéroïdes.
- *Buprénorphine/naloxone, méthadone* (traitements de substitution des pharmacodépendances aux opioïdes)
- *Salmétérol* (médicament pour traiter l'asthme)
- *Artéméther/luméfantrine* (association de médicaments pour traiter le paludisme)
- *Dasatinib, irinotécan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (médicaments anticancéreux)
- *Perphénazine, rispéridone, thioridazine* (médicaments pour les troubles psychiatriques)
- *Clorzébate, diazépam, estazolam, flurazépam* (médicaments pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)
- *Sildénafil, tadalafil, vardénafil* (pour les troubles de l'érection ou pour traiter les troubles cardiaques et pulmonaires appelés hypertension artérielle pulmonaire)
- *Glécaprévir/pibrentasvir, siméprévir* (pour traiter l'infection hépatite C)
- *Fésotérodine, solifénacine* (pour traiter les troubles urologiques).

La posologie des autres médicaments peut devoir être modifiée, leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables ainsi que ceux de REZOLSTA pouvant être modifiés quand ils sont associés.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Alfentanil* (analgésique injectable, puissant et à action rapide utilisé dans les interventions chirurgicales)
- *Digoxine* (pour traiter certains troubles cardiaques)
- *Clarithromycine* (antibiotique)
- *Clotrimazole, fluconazole, itraconazole, isavuconazole, posaconazole*, (contre les infections fongiques). Le *voriconazole* ne doit être pris qu'après évaluation médicale.
- *Rifabutine* (contre les infections bactériennes)
- *Tadalafil, sildénafil, vardénafil* (contre les troubles de l'érection ou l'hypertension artérielle pulmonaire)

- *Amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline, trazodone* (pour traiter la dépression et l'anxiété)
- *Maraviroc* (pour traiter l'infection VIH)
- *Colchicine* (pour traiter la goutte ou la fièvre méditerranéenne familiale). Si vous souffrez d'une insuffisance rénale et/ou hépatique voir la rubrique « Ne pas associer REZOLSTA avec l'un des médicaments suivants ».
- *Bosentan* (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire).
- *Buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem, midazolam administré en injectable* (médicaments pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)
- *Metformine* (pour traiter le diabète de type 2)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (pour traiter la douleur).

Cette liste de médicaments n'est **pas** complète. Prévenez votre médecin de **tous** les médicaments que vous prenez.

### **Grossesse et allaitement**

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse ou si vous allaitez. Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre REZOLSTA. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants en raison à la fois du risque d'infection du bébé par le VIH via le lait maternel et des effets inconnus du médicament sur votre nourrisson.

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

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

## **3. Comment prendre REZOLSTA ?**

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

Vous devez prendre REZOLSTA tous les jours et toujours avec de la nourriture. REZOLSTA ne peut agir correctement sans nourriture. Vous devez avoir pris un repas ou une collation 30 minutes avant de prendre REZOLSTA. Le type de nourriture n'a pas d'importance.

- Avalez le comprimé en entier avec une boisson telle que de l'eau ou du lait. Si vous avez des difficultés à avaler REZOLSTA, informez votre médecin.
- Prenez vos autres médicaments anti-VIH utilisés en association avec REZOLSTA en respectant la prescription de votre médecin.

### **Ouverture du bouchon sécurité enfant**



Le flacon plastique comporte un bouchon sécurité enfant et doit être ouvert de la façon suivante :

- Appuyez sur le bouchon à vis en plastique en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Retirez le bouchon dévissé.

### **Si vous avez pris plus de REZOLSTA que vous n'auriez dû**

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

### **Si vous oubliez de prendre REZOLSTA**

Si vous vous en rendez compte **dans les 12 heures**, vous devez prendre le comprimé immédiatement. Prenez toujours votre médicament avec de la nourriture.

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

**N'arrêtez pas de prendre REZOLSTA sans en parler préalablement avec votre médecin.**

Après que le traitement ait commencé, il ne doit pas être arrêté sans l'accord de votre médecin.

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

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

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

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

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

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

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

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

Les autres effets indésirables graves, observés chez jusqu'à 1 patient sur 10, étaient un diabète. Une inflammation du pancréas (pancréatite) a été rapportée chez jusqu'à 1 patient sur 100.

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

- maux de tête
- diarrhée, nausées.

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

- réactions allergiques telles que urticaire, démangeaisons, gonflement grave de la peau et des autres tissus (le plus souvent des lèvres ou des yeux)
- perte d'appétit
- rêves anormaux
- vomissements, douleur ou gonflement abdominal, indigestion, flatulence
- douleurs musculaires
- fatigue



- résultats de tests sanguins anormaux tels que certains tests pour votre foie, votre pancréas ou vos reins. Votre médecin vous les expliquera.

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

- symptômes d'infection ou de maladies auto-immunes (syndrome inflammatoire de restauration immunitaire)
- ostéonécrose (mort du tissu osseux causée par la perte de l'apport sanguin à l'os)
- gonflement des seins chez l'homme
- faiblesse.

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

- une réaction appelée DRESS [éruption cutanée sévère, pouvant s'accompagner d'une fièvre, d'une fatigue, d'un gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, d'une augmentation du nombre d'éosinophiles (un certain type de globules blancs), d'effets sur le foie, le rein ou le poumon].

Effets indésirables de fréquence indéterminée : une éruption cutanée peut devenir sévère, voire mettre votre vie en danger :

- éruption cutanée avec des cloques ou un décollement de la peau sur une grande partie du corps
- éruption cutanée rouge recouverte de petites bosses remplies de pus pouvant se propager sur le corps, parfois avec de la fièvre.

Certains effets indésirables sont typiques des médicaments du VIH de la même classe que REZOLSTA. Ce sont :

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver REZOLSTA**

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

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

N'utilisez pas ce médicament au-delà de 6 semaines après ouverture du flacon.

REZOLSTA ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient REZOLSTA**

- Les substances actives sont le darunavir et le cobicistat. Chaque comprimé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate) et 150 mg de cobicistat.

- Les autres composants sont : hypromellose, cellulose microcristalline silicifiée, silice colloïdale anhydre, crospovidone et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé contient : alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, polyéthylène glycol (macrogol), talc, oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité de prise, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Qu'est-ce que REZOLSTA et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimé pelliculé, rose, de forme ovale, portant les inscriptions TG sur une face et 800 sur l'autre face.

Flacon en plastique de 30 comprimés.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

#### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
[janssenita@its.jnj.com](mailto:janssenita@its.jnj.com)

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}.**

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