

Inhibiteur
de protéase

PREZISTA®



Darunavir



PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

PREZISTA® 300 mg

darunavir (300 mg)

comprimés pelliculés de couleur orange
flacons contenant 120 comprimés

• Conservation : pas de précautions particulières



INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase, en coadministration avec 100 mg de ritonavir et en association avec d'autres antirétroviraux



CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Insuffisance hépatique sévère
- Associations médicamenteuses contre-indiquées ➔ cf. *interactions significatives*



POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes : **deux comprimés à 300 mg, avec 100 mg de ritonavir, deux fois par jour**
- Enfants et adolescents : administration non recommandée en l'absence de données
- Personnes âgées (≥ 65 ans) : administration prudente
- Prise au cours d'un repas**



PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Insuffisance hépatique légère à modérée : administration prudente
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) : surveillance étroite ; en cas d'aggravation, interruption ou arrêt du traitement
- Insuffisance rénale : pas d'adaptation posologique
- Hémophilie : informer les patients du risque d'augmentation des saignements
- Allergie connue à la classe des sulfamides : administration prudente
- Grossesse : administration non recommandée, sauf si bénéfice > risque
- Conduite et utilisation de machines : informer les patients du risque de vertiges



CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

- Concentrations plasmatiques résiduelles : 2000 - 5000 ng/ml



EFFETS INDESIRABLES - SURVEILLANCE

- Troubles hématologiques et du système lymphatique
 - ↑ saignements spontanés [hémophiles]
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
 - Diabète, goutte, anorexie, ↓ ou ↑ poids
- Troubles du système nerveux
 - Céphalées
 - Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, léthargie, paresthésies, hypoesthésie, somnolence
- Troubles psychiatriques
 - Dépression, état confusionnel, désorientation, anxiété, troubles de l'humeur, insomnie, troubles du sommeil, rêves anormaux
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
 - Myalgies, arthralgies, douleurs des extrémités, ostéoporose
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
 - Dyspnée, toux
- Troubles cardio-vasculaires
 - Infarctus du myocarde, angor, ↑ intervalle QT, HTA
- Troubles de l'oreille et du labyrinthe
 - Vertiges
- Troubles oculaires
 - Hyperémie conjonctivale
- Troubles généraux
 - Fatigue
 - Fièvre, douleur thoracique, asthénie, œdème périphérique, malaise

- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
 - Eruption cutanée (maculaire, papulaire, érythémateuse)
 - Eruption cutanée généralisée, dermatite allergique, urticaire, prurit, hyperhidrose, sueurs nocturnes, alopecie
 - Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson
- Troubles gastro-intestinaux
 - Vomissements, diarrhée, nausées, douleurs abdominales
 - Pancréatite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, nausées, stomatite aphteuse, sécheresse buccale, gêne abdominale, flatulences, dyspepsie, constipation, distension abdominale
- Troubles hépato-biliaires
 - Hépatite, stéatose hépatique
- Troubles rénaux et des voies urinaires
 - Insuffisance rénale, lithiase urinaire, protéinurie, bilirubinurie
- Troubles des organes de reproduction et du sein
 - Dysfonctionnement érectile, gynécomastie
- Anomalies biologiques
 - Leucopénie, neutropénie, ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ lipasémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, ↑ amylasémie, ↑ glycémie
 - Thrombocytopénie, anémie, ↑ insulïnémie, ↑ CPK
- Effets indésirables communs aux antirétroviraux
 - Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)
 - Syndrome de restauration immunitaire
 - Ostéonécrose



INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

- INTI
- Ténofovir : [↑] ➔ surveillance de la fonction rénale
- INNTI
- Efavirenz : [↑], [↓ darunavir] ➔ surveillance des effets sur le SNC
- IP
- Indinavir : [↑], [↑ darunavir]
 - ➔ si intolérance, ↓ dose d'indinavir à **600 mg deux fois par jour**
- Lopinavir/rtv : [↓ darunavir]
- Saquinavir : [↓ darunavir]
- **Amiodarone, bépridil, lidocaïne [systémique], quinidine** : [↑]
 - ⇒ effets indésirables graves
- **Astémizole, terféndine** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- Atorvastatine : [↑]
 - ➔ dose initiale d'atorvastatine de 10 mg/j, ↑ prudente
- Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne : [↓ darunavir]
- Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus : [↑]
 - ➔ suivi des CP de ces médicaments
- **Cisapride** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- Clarithromycine : [↑]
 - ➔ surveillance étroite ; si ins. rénale, ↓ dose de clarithromycine
- Clotrimazole : [↑ darunavir] ➔ surveillance étroite
- Contraceptifs oraux, œstrogènes : [↓]
 - ➔ méthode de contraception alternative ou supplémentaire
 - ➔ utilisés comme THS : dépister une insuffisance œstrogénique
- **Dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine,...)** : [↑] ⇒ ergotisme
- Dexaméthasone : [↓ darunavir] ➔ administration prudente
- Digoxine : [↑] ⇒ toxicité
 - ➔ dose initiale de digoxine la plus faible possible, ↑ prudente

- Félodipine, nicardipine, nifédipine : [↑] ➔ surveillance étroite
- Fluticasone, corticoïdes métabolisés par le CYP3A4 (interaction avec le ritonavir) : [↑] ⇒ s. de Cushing, inhibition surrénalienne
 - ➔ si nécessaire, ↓ dose de glucocorticoïdes ou passage à un glucocorticoïde non substrat de CYP3A4 et surveillance étroite ; à l'arrêt, ↓ progressive de la dose sur une période plus longue
- Itraconazole, kétoconazole : [↑], [↑ darunavir]
 - ➔ administration prudente (■ doses > 200 mg/j)
- **Lovastatine, simvastatine** : [↑] ⇒ myopathie, rhabdomyolyse
- Méthadone : [↓]
 - ➔ surveillance étroite ; si nécessaire, ↑ dose de méthadone
- **Midazolam [oral], triazolam** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- Midazolam [IV] : [↑] ⇒ détresse respiratoire, sédation prolongée
 - ➔ surveillance étroite ; adaptation posologique du midazolam
- **Millepertuis** : [↓ darunavir]
 - ➔ arrêt du millepertuis, suivi des CP et adaptation posologique du darunavir/rtv (effet persistant ≥ 2 semaines après l'arrêt)
- Paroxétine, sertraline : [↓]
 - ➔ adaptation posologique de ces médicaments
- **Pimozide, sertindole** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- Pravastatine : [↑]
 - ➔ dose initiale de pravastatine la plus faible possible, ↑ prudente
- Rifabutine : [↑], [↓ darunavir]
 - ➔ ↓ dose de rifabutine à **150 mg un jour sur 2**
- **Rifampicine** : [↓ darunavir]
- Sildénafil : [↑] ➔ dose maximale : 25 mg toutes les 48 heures
- Tadalafil : [↑] ➔ dose maximale : 10 mg toutes les 72 heures
- Vardénafil : [↑] ➔ dose maximale : 2,5 mg toutes les 72 heures
- **Voriconazole** : [↓] ➔ administration possible si bénéfice > risque
- Warfarine ➔ surveillance de l'INR



MUTATIONS DE RESISTANCE (protéase)

- Mutations associées à une résistance
 - Au moins 4 mutations parmi les suivantes : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V
- Mutations associées à une résistance possible
 - 3 mutations parmi les suivantes : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V