1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de doravirine, 300 mg de lamivudine (3TC) et 245 mg de ténofovir disoproxil sous forme de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 8,6 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale, jaune, de dimensions 21,59 mm × 11,30 mm, gravé avec le logo du laboratoire et 776 sur une face, et lisse sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Delstrigo est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), à la lamivudine ou au ténofovir (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Delstrigo est également indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de ténofovir disoproxil (voir rubriques 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

La dose recommandée de Delstrigo est d'un comprimé à 100/300/245 mg à prendre une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture.

Adaptation de la posologie
Si Delstrigo est co-administré avec la rifabutine, la dose de doravirine doit être augmentée à 100 mg deux fois par jour. Ceci est obtenu en ajoutant un comprimé de doravirine à 100 mg (en monothérapie), à prendre environ 12 heures après l'administration de la dose de Delstrigo (voir rubrique 4.5).

La co-administration de doravirine avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A n'a pas été évaluée, mais une diminution des concentrations de doravirine est attendue. Si la co-administration avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, dabrafénib, lésinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, éthyle de telotristat) ne peut être évitée, un comprimé de 100 mg de doravirine doit être pris une fois par jour, environ 12 heures après la dose initiale de Delstrigo (voir rubrique 4.5).

Oubli de dose
Si un patient oublie de prendre une dose de Delstrigo dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre Delstrigo dès que possible et poursuivre le traitement selon son horaire habituel de prise. Si l'oubli d'une dose de Delstrigo par un patient est de plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à son horaire habituel de prise. Le patient ne doit pas prendre 2 doses en même temps.

Populations particulières

Personnes âgées
Les données disponibles concernant l'utilisation de la doravirine, la lamivudine et le ténofovir disoproxil chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Il n'y a pas de données démontrant que les patients âgés nécessitent une posologie différente des patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2). Il convient d'être particulièrement prudent dans ce groupe d'âge en raison des changements liés à l'âge tels qu'une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la posologie de Delstrigo n'est nécessaire chez les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 50 mL/min.

Delstrigo ne doit pas être initié chez les patients avec une ClCr estimée < 50 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Delstrigo doit être arrêté si la ClCr estimée diminue en-dessous de 50 mL/min (voir rubrique 4.4). Les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations de lamivudine et de ténofovir disoproxil qui ne peut pas être réalisée avec le comprimé combiné (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la posologie de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A) ou modérée (classe Child-Pugh B). Doravirine n'a pas été étudié chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C). Il n'est pas connu si l'exposition à la doravirine augmente chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère. Il convient toutefois d'être prudent en cas d'administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil à des patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Delstrigo chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Delstrigo doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture, et avalé en entier (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La co-administration avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 CYP3A est contre-indiquée car des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de doravirine sont attendues, qui peuvent diminuer l'efficacité de Delstrigo (voir rubriques 4.4 et 4.5). Ces médicaments incluent les suivants, mais la liste n'est pas exhaustive :

- carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
- rifampicine, rifapentine
- millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- mitotane
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Substitutions des INNTI et utilisation de la doravirine

La doravirine n'a pas été évaluée chez les patients avec un antécédent d'échec virologique à tout autre traitement antirétroviral. La détection de mutations associées aux INNTI lors de l'inclusion faisait partie des critères d'exclusion dans les études de Phase IIb/III. Un seuil de réduction de la sensibilité, secondaire à diverses substitutions des INNTI et associé à une réduction de l'efficacité clinique, n'a pas été établi (voir rubrique 5.1). Il n'y a pas de preuve clinique suffisante pour justifier l'utilisation de la doravirine chez les patients infectés par le VIH-1 avec résistance prouvée à la classe des INNTI.

Réactions cutanées sévères (SCAR)

Des réactions cutanées sévères (SCAR) dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées après la commercialisation de traitements contenant de la doravirine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, les traitements contenant de la doravirine doivent être immédiatement arrêtés et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). L'état clinique doit être étroitement surveillé, et un traitement approprié doit être instauré. Si le patient a développé une réaction sévère telle qu'une NET, lors de l'utilisation de traitements contenant de la doravirine, un traitement contenant de la doravirine ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB

Tous les patients infectés par le VIH-1 doivent être dépistés par rapport au virus de l'hépatite B (VHB) avant le début du traitement antirétroviral.

Des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B (comme une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique) ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB, après arrêt de la lamivudine ou du ténofovir disoproxil, deux des composants de Delstrigo. Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB doivent être étroitement surveillés sur les plans clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement par Delstrigo. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée, notamment chez des patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou une cirrhose, car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut entraîner une décompensation et une insuffisance hépatique.

Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

Des insuffisances rénales, notamment des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale associée à une hypophosphatémie sévère), ont été rapportées lors de l'utilisation de ténofovir disoproxil, l'un des composants de Delstrigo.

Delstrigo doit être évité en cas d'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques (par exemple, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] à doses fortes ou multiples) (voir rubrique 4.5). Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés après l'instauration d'AINS à doses fortes ou multiples chez des patients infectés par le VIH ayant des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal qui semblaient stables sous ténofovir disoproxil. Certains patients ont dû être hospitalisés et avoir une hémodialyse. Des alternatives aux AINS doivent être envisagées, si nécessaire, chez des patients à risque de dysfonctionnement rénal.

Des douleurs osseuses persistantes ou s'aggravant, des douleurs dans les extrémités, des fractures et/ou des douleurs ou une faiblesse musculaire peuvent être des manifestations d'une tubulopathie rénale proximale et doivent inciter à une évaluation de la fonction rénale chez les patients à risque.

Il est recommandé d'évaluer la ClCr estimée chez tous les patients avant l'instauration du traitement et si la situation clinique le justifie au cours du traitement par Delstrigo. Chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal, y compris les patients ayant précédemment présenté des événements rénaux au cours d'un traitement par adéfovir dipivoxil, il est recommandé d'évaluer la ClCr estimée, le taux sérique de phosphore, le taux de glucose dans les urines et la protéinurie avant l'instauration d'un traitement par Delstrigo et de procéder à une surveillance plus fréquente de la fonction rénale en fonction de l'état clinique du patient au cours du traitement par Delstrigo.

La lamivudine et le ténofovir disoproxil sont principalement excrétés par les reins.
Delstrigo doit être arrêté si la ClCr estimée diminue en-dessous de 50 mL/min car l'adaptation de l'intervalle entre les administrations nécessaire pour la lamivudine et le ténofovir disoproxil ne peut pas être réalisée avec le comprimé d'association à dose fixe (voir rubrique 4.2).

Effets osseux dans la population adulte

Des anomalies osseuses, comme l'ostéomalacie, peuvent se manifester par des douleurs osseuses persistantes ou qui s'aggravent et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures, peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale induite par le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

Des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) ont été observées avec le ténofovir disoproxil dans des études cliniques contrôlées et randomisées d'une durée allant jusqu'à 144 semaines chez des patients infectés par le VIH ou le VHB. Ces diminutions de la DMO se sont généralement améliorées après l'arrêt du traitement.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions les plus prononcées de la DMO ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase boosté.

Globalement, compte tenu des anomalies osseuses associées au ténofovir disoproxil et des limites des données à long terme sur l'impact du ténofovir disoproxil sur l'état osseux et le risque de fracture, il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose ou avec des antécédents de fractures osseuses.

En cas de suspicion ou de détection d'anomalies osseuses, une consultation chez un spécialiste doit être réalisée.

Effets osseux dans la population pédiatrique

Des incertitudes subsistent quant aux effets à long terme de la toxicité osseuse. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (y compris la décision d'arrêter le traitement) et d'envisager la nécessité d'une supplémentation.

Le ténofovir disoproxil peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des modifications de DMO associées au ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures sont incertains.

En cas de suspicion ou de détection d'anomalies osseuses chez les patients pédiatriques, une consultation chez un endocrinologue et/ou un néphrologue doit être réalisée.

Co-administration avec d'autres produits antiviraux

Doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine ou avec des médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide ou de l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.5). Doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil ne doit pas être administré avec la doravirine sauf si nécessaire pour l'adaptation de la posologie (par exemple avec la rifabutine) (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Utilisation avec les inducteurs du CYP3A

Il convient d'être prudent lors de la prescription de doravirine avec des médicaments susceptibles de réduire l'exposition à la doravirine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Syndrome de restauration immunitaire

Un syndrome de restauration immunitaire a été rapporté chez des patients traités par une association d'antirétroviraux. Au cours de la phase initiale du traitement par association d'antirétroviraux, les patients dont le système immunitaire répond au traitement peuvent développer une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles (telles que : infection à *Mycobacterium avium*, infection à cytomégalovirus, pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), pouvant nécessiter une évaluation complémentaire et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que maladie de Basedow, hépatite auto-immune, polymyosite et syndrome de Guillain-Barré) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Lactose

Delstrigo contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Delstrigo est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 ; en conséquence, Delstrigo ne doit pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. Aucune information concernant les interactions potentielles avec d'autres médicaments antirétroviraux n'est fournie.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

Étant donné que Delstrigo contient de la doravirine, de la lamivudine et du ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées individuellement avec ces agents peuvent se produire avec Delstrigo et sont présentées dans le tableau 1.

Effets des autres médicaments sur la doravirine, la lamivudine et le ténofovir disoproxil

Doravirine
La doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A et les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A devraient affecter la clairance de la doravirine (voir rubrique 5.2). Doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A car des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de doravirine sont attendues, qui peuvent diminuer l'efficacité de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.3 et 5.2).

La co-administration avec l'inducteur modéré du CYP3A rifabutine diminue les concentrations de doravirine (voir tableau 1). Lorsque Delstrigo est co-administré avec la rifabutine, une dose de 100 mg de doravirine doit être administrée une fois par jour, environ 12 heures après l'administration de la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.2).

La co-administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A n'a pas été évaluée, mais une diminution des concentrations de doravirine est attendue. Si la co-administration avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, dabrafenib, lesinurab, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, éthyle de télotristat) ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être administrée une fois par jour, environ 12 heures après l'administration de la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.2).

La co-administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disproxil et de médicaments inhibiteurs du CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques de doravirine. Cependant, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire quand la doravirine est co-administrée avec les inhibiteurs du CYP3A.

Lamivudine
Étant donné que la lamivudine est principalement éliminée par les reins à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active (voir rubrique 5.2), la co-administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations sériques de lamivudine.

Ténofovir disoproxil
Étant donné que le ténofovir est principalement éliminé par les reins à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active (voir rubrique 5.2), la co-administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active via OAT1, OAT3 ou MRP4 peut augmenter les concentrations sériques de ténofovir.

Compte tenu du composant ténofovir disoproxil de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil, l'utilisation du produit doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aciclovir, de cidofovir, de ganciclovir, de valaciclovir, de valganciclovir, d'aminosides (par exemple, gentamicine) et d'AINS à doses fortes ou multiples (voir rubrique 4.4).

Effets de la doravirine, de la lamivudine et du ténofovir disoproxil sur d'autres médicaments

Doravirine
Il est peu probable que la doravirine administrée à la dose de 100 mg une fois par jour ait un effet cliniquement pertinent sur les concentrations plasmatiques des médicaments qui dépendent des transporteurs pour l'absorption et/ou l'élimination ou qui sont métabolisés par les enzymes CYP.

Cependant, la co-administration de doravirine et du midazolam, substrat sensible du CYP3A, a entraîné une diminution de 18% de l'exposition au midazolam, ce qui suggère que la doravirine pourrait être un faible inducteur du CYP3A. Par conséquent, il convient d'être prudent lors de la co-administration de doravirine avec des médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP3A et présentant une marge thérapeutique étroite (par exemple, le tarolimus et le sirolimus).

Lamivudine
La lamivudine n'est ni inhibitrice ni inductrice des enzymes CYP.

Ténofovir
Sur la base des résultats des études *in vitro* et de la voie d'élimination connue du ténofovir, le potentiel d'interactions médiées par le CYP impliquant le ténofovir et d'autres médicaments est faible.

Tableau des interactions

Le tableau 1 présente les interactions établies et les autres interactions médicamenteuses potentielles avec les composants individuels de Delstrigo, mais il n'est pas exhaustif (une augmentation est indiquée par ↑, une diminution par ↓ et l'absence de changement par ↔). Pour les interactions médicamenteuses potentielles avec le ténofovir disoproxil ou la lamivudine, (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels de Delstrigo et d'autres médicaments

Médicament par classe thérapeutique	**Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)***	**Recommandation concernant la co-administration avec doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil**
Agents antiacides		
antiacide (suspension buvable d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium) (20 mL DU, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 1,01 (0,92 ; 1,11) C_{max} 0,86 (0,74 ; 1,01) C_{24} 1,03 (0,94 ; 1,12)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
pantoprazole (40 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↓ doravirine ASC 0,83 (0,76 ; 0,91) C_{max} 0,88 (0,76 ; 1,01) C_{24} 0,84 (0,77 ; 0,92)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

oméprazole	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine		
lisinopril	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil Attendu : ↔ lisinopril	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Anti-androgènes		
enzalutamide	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil . Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
Antibiotiques		
nafcilline	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Anticonvulsivants		
carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
Antidiabétiques		
metformine (1 000 mg DU, doravirine 100 mg QD)	↔ metformine ASC 0,94 (0,88 ; 1,00) C_{max} 0,94 (0,86 ; 1,03)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
canagliflozine liraglutide sitagliptine	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ canagliflozine ↔ liraglutide ↔ sitagliptine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Antidiarrhéiques		
éthyle de télotristat	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Agents antigoutteux et uricosuriques		
lésinurad	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Antimycobactériens		
Dose unique de rifampicine (600 mg DU, doravirine 100 mg DU) Doses multiples de rifampicine (600 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 0,91 (0,78 ; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21 ; 1,63) C_{24} 0,90 (0,80 ; 1,01) ↓ doravirine ASC 0,12 (0,10 ; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35 ; 0,52) C_{24} 0,03 (0,02 ; 0,04) (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.

rifapentine	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
rifabutine (300 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↓ doravirine ASC 0,50 (0,45 ; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85 ; 1,15) C_{24} 0,32 (0,28 ; 0,35) (Induction du CYP3A)	Si doravirine/ lamivudine/ ténofovir disoproxil est co-administré avec la rifabutine, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Antinéoplasiques		
mitotane	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
Antipsychotiques		
thioridazine	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Agents antifongiques azolés		
kétoconazole (400 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↑ doravirine ASC 3,06 (2,85 ; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05 ; 1,49) C_{24} 2,75 (2,54 ; 2,98) (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Inhibiteurs calciques		
diltiazem vérapamil	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Traitement de la mucoviscidose		
lumacaftor	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
bosentan	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C		

elbasvir + grazoprévir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprévir QD, doravirine 100 mg QD)	↑ doravirine ASC 1,56 (1,45 ; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25 ; 1,58) C_{24} 1,61 (1,45 ; 1,79) (Inhibition du CYP3A) ↔ elbasvir ASC 0,96 (0,90 ; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91 ; 1,01) C_{24} 0,96 (0,89 ; 1,04) ↔ grazoprévir ASC 1,07 (0,94 ; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01 ; 1,47) C_{24} 0,90 (0,83 ; 0,96)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
lédipasvir + sofosbuvir (90 mg lédipasvir DU + 400 mg sofosbuvir DU, doravirine 100 mg DU)	↑ doravirine ASC 1,15 (1,07 ; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97 ; 1,27) C_{24} 1,24 (1,13 ; 1,36) ↔ lédipasvir ASC 0,92 (0,80 ; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80 ; 1,02) ↔ sofosbuvir ASC 1,04 (0,91 ; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79 ; 1,00) ↔ GS-331007 ASC 1,03 (0,98 ; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97 ; 1,09) Attendu : ↑ ténofovir	Les patients recevant doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil en même temps que lédipasvir/sofosbuvir doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil Attendu : ↔ doravirine ↑ ténofovir	Les patients recevant doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil en même temps que le sofosbuvir/velpatasvir doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil.
sofosbuvir	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
daclatasvir	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir et dasabuvir +/- ritonavir	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A due au ritonavir)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
dasabuvir	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
glecaprévir, pibrentasvir	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ribavirine	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Préparations à base de plantes		
millepertuis (*Hypericum perforatum)*	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.

Agents antiviraux contre le VIH		
ténofovir disoproxil (300 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 0,95 (0,80 ; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64 ; 1,01) C_{24} 0,94 (0,78 ; 1,12)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
lamivudine + ténofovir disoproxil (300 mg lamivudine DU + 245 mg ténofovir disoproxil DU, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 0,96 (0,87 ; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88 ; 1,07) C_{24} 0,94 (0,83 ; 1,06) ↔lamivudine ASC 0,94 (0,88 ; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81 ; 1,05) ↔ ténofovir ASC 1,11 (0,97 ; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96 ; 1,42)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Immunosuppresseurs		
tacrolimus sirolimus	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Induction du CYP3A)	Surveiller les concentrations sanguines de tacrolimus et de sirolimus car il peut être nécessaire d'ajuster leurs posologies.
Inhibiteurs de kinase		
dabrafenib	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Divers		
solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	Dose unique de lamivudine 300 mg, solution buvable lamivudine ASC ↓ 14 % ; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 % ; 52 % ; 55 %	Dans la mesure du possible, éviter la co-administration prolongée de doravirine / lamivudine / ténofovir disoproxil avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres poly-alcools à action osmotique (par exemple: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale du VIH-1 lorsque la co-administration prolongée ne peut être évitée.
Antalgiques opiacés		
méthadone (20-200 mg QD dose individualisée, doravirine 100 mg QD)	↓ doravirine ASC 0,74 (0,61 ; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63 ; 0,91) C_{24} 0,80 (0,63 ; 1,03) ↔ R-méthadone ASC 0,95 (0,90 ; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93 ; 1,03) C_{24} 0,95 (0,88 ; 1,03) ↔ S-méthadone ASC 0,98 (0,90 ; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91 ; 1,04) C_{24} 0,97 (0,86 ; 1,10)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
buprénorphine naloxone	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ buprénorphine ↔ naloxone	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux		
0,03 mg éthinylestradiol/ 0,15 mg lévonorgestrel DU, doravirine 100 mg QD)	↔ éthinylestradiol ASC 0,98 (0,94 ; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80 ; 0,87) ↑ lévonorgestrel ASC 1,21 (1,14 ; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88 ; 1,05)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
norgestimate/éthinylestradiol	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ norgestimate/éthinylestradiol	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Psychostimulants		
modafinil	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une dose de 100 mg de doravirine doit être prise une fois par jour, environ 12 heures après la dose de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil.
Sédatifs/Hypnotiques		
midazolam (2 mg DU, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam ASC 0,82 (0,70 ; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81 ; 1,28)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Statines		
atorvastatine (20 mg DU, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatine ASC 0,98 (0,90 ; 1,06) C_{max} 0,67 (0,52 ; 0,85)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
rosuvastatine simvastatine	Interaction non étudiée avec la doravirine ou doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Attendu : ↔ rosuvastatine ↔ simvastatine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement IC = intervalle de confiance ; DU = dose unique ; QD = une fois par jour ; BID = deux fois par jour * $ASC_{0-\infty}$ pour une dose unique, ASC_{0-24} pour une fois par jour.		

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu ou pas de données sur l'utilisation de la doravirine chez la femme enceinte. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 3 000 résultats du premier trimestre) prenant le composant actif individuel lamivudine en association avec d'autres antirétroviraux n'a mis en évidence aucune toxicité malformative. Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (résultats d'entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation, ni toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né associées au ténofovir disoproxil.

Registre des grossesses sous antirétroviraux
Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration des antirétroviraux chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.

Les études effectuées chez l'animal avec la doravirine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les études effectuées chez l'animal avec le ténofovir disoproxil n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les études effectuées chez l'animal avec la lamivudine ont montré une augmentation des morts embryonnaires précoces chez les lapins mais pas chez les rats (voir rubrique 5.3). Il a été montré qu'un transfert placentaire de lamivudine se produit chez les humains. La lamivudine peut inhiber la réplication cellulaire de l'ADN (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Delstrigo pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la doravirine est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de doravirine dans le lait (voir rubrique 5.3).

La lamivudine a été identifiée chez des nouveau-nés/nourrissons allaités de femmes traitées. Sur la base de plus de 200 paires mère/enfant traitées contre le VIH, les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par des mères traitées contre le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques maternelles) et elles diminuent progressivement jusqu'à des taux indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Il n'y a pas de données disponibles sur la sécurité de la lamivudine en cas d'administration à des bébés âgés de moins de 3 mois.

Le ténofovir est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Aucune donnée chez l'Homme relative à l'effet de Delstrigo sur la fertilité n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal à des niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition chez les humains à la dose clinique recommandée n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de la doravirine, la lamivudine ou le ténofovir disoproxil sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Delstrigo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que de la fatigue, des sensations vertigineuses et une somnolence ont été rapportées au cours du traitement par Delstrigo (voir rubrique 4.8). Cela doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'essais cliniques de phase 3 avec la doravirine associée à 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (4 %) et des céphalées (3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables de la doravirine associée à 2 INTI lors des essais cliniques de phase 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT et DRIVE-AHEAD), et depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences ont été définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à la doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil

Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	éruption cutanée pustuleuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	neutropénie*, anémie*, thrombocytopénie*
Très rare	aplasie érythrocytaire pure*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	hypophosphatémie, hypokaliémie*
Rare	hypomagnésémie, acidose lactique*
Affections psychiatriques	
Fréquent	rêves anormaux, insomnie[1]
Peu fréquent	cauchemars, dépression[2], anxiété[3], irritabilité, état confusionnel, idées suicidaires
Rare	agressivité, hallucinations, trouble de l'adaptation, altération de l'humeur, somnambulisme
Affections du système nerveux	
Fréquent	céphalées, sensations vertigineuses, somnolence
Peu fréquent	troubles de l'attention, altération de la mémoire, paresthésies, hypertonie, sommeil de mauvaise qualité
Très rare	neuropathie périphérique (ou paresthésie)*
Affections vasculaires	
Peu fréquent	hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	toux*, symptômes nasaux*
Rare	dyspnée, hypertrophie amygdalienne
Affections gastro-intestinales	

Fréquent	nausées, diarrhée, douleurs abdominales[4], vomissements, flatulences
Peu fréquent	constipation, gêne abdominale[5], distension abdominale, dyspepsie, selles molles[6], troubles de la mobilité gastro-intestinale[7], pancréatite*
Rare	ténesme rectal
Affections hépatobiliaires	
Rare	stéatose hépatique*, hépatite†
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	alopécie*, rash[8]
Peu fréquent	prurit
Rare	dermatite allergique, rosacée, angiœdème*
Fréquence indéterminée	nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	troubles musculaires*, diminution de la densité minérale osseuse*
Peu fréquent	myalgie, arthralgie, rhabdomyolyse*‡, faiblesses musculaires*‡
Rare	douleurs musculaires, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant peu fréquemment favoriser la survenue de fractures)*, myopathie*
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	augmentation de la créatinine*, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)*
Rare	atteinte rénale aiguë, troubles rénaux, calcul urinaire, lithiase rénale, insuffisance rénale aiguë*, insuffisance rénale*, nécrose tubulaire aiguë*, néphrite (y compris interstitielle aiguë)*, diabète insipide néphrogénique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	fatigue, fièvre*
Peu fréquent	asthénie, malaise
Rare	douleurs thoraciques, frissons, douleurs, soif
Investigations	
Fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase[9]
Peu fréquent	augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, diminution de l'hémoglobine
Rare	augmentation de la créatine phosphokinase plasmatique

*Cet effet indésirable n'a pas été identifié comme un effet indésirable associé à la doravirine lors des études cliniques de phase 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), mais il est inclus dans ce tableau comme un effet indésirable sur la base du résumé des caractéristiques du produit (RCP) du 3TC et/ou du TDF. La catégorie de fréquence la plus élevée indiquée dans le RCP du 3TC ou du TDF est utilisée.
†Cet effet indésirable n'a pas été identifié comme un effet indésirable associé à la doravirine lors des études cliniques de phase 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), mais il a été observé lors de l'utilisation après la commercialisation de traitements contenant de la doravirine et figure parmi les effets indésirables répertoriés dans le RCP du 3TC et/ou du TDF. La catégorie de fréquence la plus élevée indiquée dans le RCP du 3TC et du TDF est utilisée.
‡Cet effet indésirable peut survenir suite à une tubulopathie rénale proximale. En l'absence de cette condition, on considère qu'il n'y a pas de lien de causalité associé au ténofovir disoproxil.
[1]l'insomnie inclut : insomnie, insomnie initiale et troubles du sommeil.
[2]la dépression inclut : dépression, humeur dépressive, dépression sévère et trouble dépressif persistant.
[3]l'anxiété inclut : anxiété et trouble d'anxiété généralisé.
[4]la douleur abdominale inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute.
[5]la gêne abdominale inclut : gêne abdominale et gêne épigastrique.
[6]les selles molles incluent : selles molles et selles anormales.
[7]les troubles de la mobilité gastro-intestinale incluent : troubles de la mobilité gastro-intestinale et selles fréquentes.
[8]le rash inclut : rash, rash maculaire, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculopapuleux, rash papuleux et urticaire.
[9]l'augmentation de l'alanine aminotransférase inclut : augmentation de l'alanine aminotransférase et lésions hépatocellulaires.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du traitement antirétroviral combiné (TARC), une réaction

inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil seul ou en association avec d'autres antirétroviraux. Les patients présentant des facteurs de prédisposition tels que les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée ou les patients recevant un traitement concomitant connu pour induire une acidose lactique ont un risque accru de présenter une acidose lactique sévère au cours d'un traitement par ténofovir disoproxil, y compris avec des issues fatales.

Réactions cutanées sévères (SCAR)

Des réactions cutanées sévères (SCAR) telles que la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées avec des traitements contenant de la doravirine (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité de la doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil a été évaluée chez 45 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés ou naïfs de traitement, âgés de 12 à moins de 18 ans jusqu'à la semaine 48 dans le cadre d'une étude en ouvert (IMPAACT 2014 (Protocole 027)). Le profil de sécurité chez les sujets pédiatriques était similaire à celui observé chez les adultes.

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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Doravirine

Aucune information n'est disponible concernant les possibles signes et symptômes aigus d'un surdosage en doravirine.

Lamivudine

Une quantité négligeable de lamivudine ayant été éliminée par hémodialyse (de 4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire et dialyse péritonéale automatique, on ne sait pas si une hémodialyse continue pourrait procurer un bénéfice clinique en cas de surdosage en lamivudine.

Ténofovir disoproxil

Le ténofovir disoproxil est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après l'administration d'une dose unique de 245 mg dose de ténofovir disoproxil, une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, Code ATC : J05AR24

Mécanisme d'action

Doravirine
La doravirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse de type pyridinone du VIH-1 et inhibe la réplication du VIH-1 par inhibition non compétitive de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1. La doravirine n'inhibe pas les ADN polymérases cellulaires humaines α, ß ni l'ADN polymérase mitochondriale γ.

Lamivudine
La lamivudine est un analogue nucléosidique. Au niveau intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée en son métabolite actif 5´-triphosphate, la lamivudine triphosphate (3TC-TP). Le mode d'action principal de la 3TC-TP repose sur l'inhibition de la TI par terminaison de la chaîne d'ADN après incorporation de l'analogue nucléotidique.

Ténofovir disoproxil
Le ténofovir disoproxil est un analogue nucléosidique diester phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate. Le ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former du diphosphate de ténofovir. Le ténofovir diphosphate inhibe l'activité de la TI du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat de la désoxyadenosine 5´-triphosphate naturelle et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères α, β et de l'ADN polymérase mitochondriale γ.

Activité antivirale en culture cellulaire

Doravirine
La valeur de CE_{50} de la doravirine a été de 12,0 ± 4,4 nM contre les souches de laboratoire de type sauvage du VIH-1 quand elle a été testée en présence de 100 % de sérum humain normal utilisant des cellules reporters MT4-GFP. La doravirine a montré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires du VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) avec des valeurs de CE_{50} comprises entre 1,2 nM et 10,0 nM. L'activité antivirale de la doravirine n'a pas été antagoniste en cas d'association avec la lamivudine et le ténofovir disoproxil.

Lamivudine
L'activité antivirale de la lamivudine contre le VIH-1 a été évaluée sur un certain nombre de lignées cellulaires, y compris des monocytes et des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) en utilisant des tests de sensibilité classiques. Les valeurs de CE_{50} ont été comprises entre 0,003 et 15 µM (1 µM = 0,23 microgramme/mL). Les

valeurs médianes de CE_{50} de la lamivudine ont été de 60 nM (intervalle : 20 à 70 nM), 35 nM (intervalle : 30 à 40 nM), 30 nM (intervalle : 20 à 90 nM), 20 nM (intervalle : 3 à 40 nM), 30 nM (intervalle : 1 à 60 nM), 30 nM (intervalle : 20 à 70 nM), 30 nM (intervalle : 3 à 70 nM) et 30 nM (intervalle : 20 à 90 nM) respectivement contre les sous-types A à G et les virus du groupe O du VIH-1 (n = 3, sauf n = 2 pour le clade B). La ribavirine (50 µM) utilisée dans le traitement de l'infection chronique par le VHC a diminué l'activité anti-VIH-1 de la lamivudine de 3,5 fois dans les cellules MT-4.

Ténofovir disoproxil
L'activité antivirale du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes T, sur des cellules monocytes/macrophages primaires et sur des lymphocytes du sang périphérique. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM. Le ténofovir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,5 et 2,2 µM).

Résistance

En culture cellulaire
Doravirine
Les souches résistantes à la doravirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents, ainsi que de VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés observées qui ont émergé dans la TI incluaient : V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L et Y318F. Les substitutions V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L et Y318F ont entraîné une diminution de 3,4 fois à 70 fois la sensibilité à la doravirine. Y318F en association avec V106A, V106M, V108I ou F227C a entraîné une diminution plus importante de la sensibilité à la doravirine que Y318F seule, qui a entraîné une diminution de 10 fois la sensibilité à la doravirine. Les mutations fréquentes associées à la résistance aux INNTI (K103N, Y181C) n'ont pas été sélectionnées dans l'étude *in vitro*. V106A (entraînant un « Fold Change » d'environ 19) est apparue comme une substitution initiale dans le virus de sous-type B, et V106A ou M dans les virus des sous-types A et C. Par la suite, F227(L/C/V) ou L234I ont émergé en plus de la substitution V106 (doubles mutants entraînant un « Fold Change » > 100).

Lamivudine
Les variants du VIH-1 résistants à la lamivudine ont été sélectionnés en culture cellulaire et chez les patients traités par la lamivudine. L'analyse génotypique a montré que la résistance était due à une substitution spécifique d'acides aminés dans la TI du VIH-1 au niveau du codon 184, modifiant la méthionine soit en isoleucine soit en valine (M184V/I).

Ténofovir disoproxil
Les isolats du VIH-1 sélectionnés par le ténofovir exprimaient une substitution K65R de la TI du VIH-1 et ils ont entraîné une diminution du « Fold Change » d'un facteur 2 à 4 du ténofovir. Par ailleurs, une substitution K70E de la TI du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovir.

Dans les études cliniques
Sujets adultes naïfs de traitement
Doravirine
Les études de phase III DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD ont inclus des patients naïfs de traitement (n = 747) où les substitutions suivantes des INNTI faisaient partie des critères d'exclusion : L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

Les résistantes de novo suivantes ont été observées dans les analyses de résistance (sujet présentant un taux d'ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par mL en cas d'échec virologique ou d'arrêt précoce de l'étude et présentant des données de résistance).

Tableau 3 : Développement des résistances jusqu'à la Semaine 96 dans la population en échec virologique selon la définition du protocole + population en arrêt précoce de traitement

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + INTI* (383)	DRV+r + INTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Génotype efficace, n	15	18	32	33
Résistance génotypique à				
DOR ou contrôle (DRV ou EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Association d'INTI M184I/V isolée K65R isolée K65R + M184I/V	2† 2 0 0	0 0 0 0	6 4 1 1	5 4 0 1
*INTI dans le bras DOR : FTC/TDF (333) ou ABC/3TC (50) ; INTI dans le bras DRV+r : FTC/TDF (335) ou ABC/3TC (48) †Les sujets ont reçu FTC/TDF ABC = abacavir ; FTC = emtricitabine ; DRV = darunavir ; r= ritonavir				

Les substitutions de résistance émergentes associées à la doravirine dans la TI incluaient une ou plusieurs des substitutions suivantes : A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R et Y318Y/F.

Sujets adultes virologiquement contrôlés
L'étude DRIVE-SHIFT a inclus des patients virologiquement contrôlés (N = 670) sans échec à un précédent traitement (voir la rubrique, Expérience clinique). L'absence documentée de résistance génotypique (avant le début du premier traitement) à la doravirine, à la lamivudine et au ténofovir faisait partie des critères d'inclusion pour les patients qui avaient switché d'un schéma thérapeutique à base d'IP ou d'INI. Les mutations d'exclusion des INNTI étaient celles énumérées ci-dessus (DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD), à l'exception des mutations RT K103N, G190A et Y181C (acceptées dans DRIVE-SHIFT). La documentation d'un génotypage des résistances avant le traitement n'était pas requise pour les patients qui avaient switché d'un schéma thérapeutique à base d'INNTI.

Dans l'essai clinique DRIVE-SHIFT, aucun sujet n'a développé de résistance génotypique ou phénotypique à la DOR, au 3TC ou au TDF au cours des 48 premières semaines (switch immédiat, N=447) ou 24 premières semaines (switch retardé, N=209) du traitement avec Delstrigo. Un sujet a développé une mutation M184M/I de la TI et une résistance phénotypique au 3TC et au FTC avec son traitement à l'inclusion. Aucun des 24 sujets (11 dans le groupe de switch immédiat, 13 dans le groupe de switch retardé) présentant des mutations aux INNTI à l'inclusion (K103N, G190A ou Y181C) n'était en échec virologique à la semaine 48 ou au moment de l'arrêt.

Sujets pédiatriques

Dans l'étude clinique IMPAACT 2014 (Protocole 27), aucun sujet virologiquement contrôlé à l'inclusion ne répondait aux critères d'analyse de la résistance. Un sujet naïf de traitement qui répondait aux critères d'échec virologique définis par le protocole (définis comme 2 résultats consécutifs de test de la charge virale ARN du VIH-1 plasmatique ≥ 200 copies/mL à la Semaine 24 ou après), a été évalué pour le développement d'une résistance ; aucune émergence de résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine, la lamivudine ou au ténofovir n'a été détectée.

Résistance croisée

Aucune résistance croisée significative n'a été démontrée entre les variants du VIH-1 résistants à la doravirine et à la lamivudine/emtricitabine ou au ténofovir ou entre les variants résistants à la lamivudine ou au ténofovir et à la doravirine.

Doravirine
La doravirine a été évaluée chez un nombre limité de patients présentant une résistance aux INNTI (K103N n = 7, G190A n = 1) ; tous les patients étaient indétectables (< 40 copies / mL) à la Semaine 48. Un seuil de réduction de la sensibilité, secondaire à diverses substitutions d'INNTI et associé à une réduction de l'efficacité clinique, n'a pas été établi.

Les souches de laboratoire de VIH-1 présentant les mutations fréquentes associées aux INNTI K103N, Y181C, ou les substitutions K103N/Y181C de la TI, entraînent une diminution de sensibilité à la doravirine de moins de 3 fois par rapport au virus de type sauvage évalué en présence de 100 % de sérum humain normal. Dans les études *in vitro*, la doravirine a été capable de supprimer les virus portant les mutations suivantes associées aux INNTI : K103N, Y181C et G190A en-dessous des concentrations cliniquement pertinentes.

Un panel de 96 isolats cliniques divers présentant des mutations associées aux INNTI a été évalué pour la sensibilité à la doravirine en présence de 10 % de sérum fœtal bovin. Les isolats cliniques présentant la substitution Y188L ou des substitutions V106 en association avec A98G, H221Y, P225H, F227C ou Y318F ont montré une sensibilité à la doravirine diminuée de plus de 100 fois. Les autres substitutions connues des INNTI ont entraîné un « Fold Change » d'un facteur 5 à 10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). La pertinence clinique d'une réduction du « Fold » d'un facteur 5 à 10 n'est pas connue.

Les substitutions associées à une résistance à la doravirine émergeant sous traitement peuvent conférer une résistance croisée à l'éfavirenz, la rilpivirine, la névirapine et l'étravirine. Sur les 8 patients ayant développé une résistance de haut niveau à la doravirine dans les études pivot, 6 avaient une résistance phénotypique à l'EFV et à la névirapine, 3 à la rilpivirine et 3 avaient une résistance partielle à l'étravirine sur la base du test Monogram Phenosense.

Lamivudine
Une résistance croisée a été observée entre les INTI. La substitution de résistance à la lamivudine M184I/V confère une résistance à l'emtricitabine. Les mutations du VIH-1 résistants à la lamivudine ont également montré une résistance croisée à la didanosine (ddI). Chez certains patients traités par zidovudine plus didanosine, des isolats résistants à de multiples inhibiteurs de la TI, y compris la lamivudine, ont émergé.

Ténofovir disoproxil
Une résistance croisée a été observée entre les INTI. La substitution K65R de la TI du VIH-1 sélectionnée par le ténofovir est également sélectionnée chez certains patients infectés par le VIH-1 traités par l'abacavir ou la didanosine. Les isolats du VIH-1 avec la substitution K65R ont également montré une réduction de la sensibilité à l'emtricitabine et à la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces INTI pourrait se produire chez les patients dont le virus contient la substitution K65R. La substitution K70E sélectionnée en clinique par le ténofovir disoproxil se traduit par une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovir. Les isolats du VIH-1 provenant de patients (n = 20) dont le VIH-1 exprimait en moyenne 3 substitutions d'acides aminés de la TI associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont montré une diminution du « Fold Change » d'un facteur 3,1 du ténofovir. Les patients dont le virus exprimait une substitution de la TI L74V sans substitutions associées à une résistance à la zidovudine (n = 8) ont présenté une diminution de la réponse au ténofovir disoproxil. On dispose de données limitées pour les patients dont le virus exprimait une substitution Y115F (n = 3), une substitution Q151M (n = 2) ou une insertion T69 (n = 4) de la TI du VIH-1, qui ont tous présenté une diminution de la réponse dans les études cliniques.

Expérience clinique

Patients adultes naïfs de traitement
L'efficacité de la doravirine est basée sur les analyses des données à 96 semaines de deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* comparateur actif (DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD) chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral (n = 1 494). Voir la rubrique Résistance pour les substitutions des INNTI qui faisaient partie des critères d'exclusion.

Dans l'étude DRIVE-FORWARD, 766 patients ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose de doravirine 100 mg ou de darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg une fois par jour, chacun en association avec emtricitabine/ténofovir disoproxil (FTC/TDF) ou abacavir/lamivudine (ABC/3TC) au choix de l'investigateur. À l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 33 ans (intervalle de 18 à 69 ans), 86 % avaient un nombre de lymphocytes T CD4+ supérieur à 200 cellules par mm^3, 84 % étaient des hommes, 27 % étaient non-caucasiens, 4 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C, 10 % avaient un antécédent de SIDA, 20 % présentaient un taux d'ARN VIH-1 supérieur à 100 000 copies par mL, 13 % recevaient l'ABC/3TC et 87 % recevaient la FTC/TDF ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitements.

Dans l'étude DRIVE-AHEAD, 728 patients ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose de doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) ou efavirenz/emtricitabine /tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) une fois par jour. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 31 ans (intervalle de 18 à 70 ans), 85 % étaient des hommes, 52 % étaient non caucasiens, 3 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, 14 % avaient un antécédent de SIDA, 21 % présentaient un taux d'ARN VIH-1 > 100 000 copies par mL et 12 % avaient un nombre de lymphocytes T CD4+ < 200 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitements.

Les résultats à la semaine 48 et 96 pour les études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD sont présentés dans le tableau 4. Les schémas thérapeutiques à base de doravirine ont montré une efficacité cohérente sur l'ensemble des facteurs démographiques et pronostiques à l'inclusion.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité (<40 copies/mL, analyse « Snapshot ») dans les études pivots

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 INTI (383)	**DRV+ r + 2 INTI (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
Semaine 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Différence (IC à 95 %)	4,2 % (-1,4% ; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 % ; 9,7 %)	
Semaine 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Différence (IC à 95 %)	7,6 % (1,0 % ; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 % ; 9,6 %)	
Résultat à la semaine 48 (<40 copies/mL) en fonction des facteurs à l'inclusion				
ARN VIH-1 copies/mL				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
Nombre de CD4, cellules/µL				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
Traitement de fond par INTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Sous-type viral				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Variation moyenne des CD4 par rapport à l'inclusion				
Semaine 48	193	186	198	188
Semaine 96	224	207	238	223

*Pour la semaine 96, certains sujets dont l'ARN du VIH-1 manquait ont été exclus de l'analyse.

Sujets adultes virologiquement contrôlés
L'efficacité d'un changement de régime thérapeutique (à base de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse en association avec un IP boosté par le ritonavir ou le cobicistat, ou avec l'elvitégravir boosté par le cobicistat, ou avec un INNTI) par Delstrigo a été évaluée dans un essai (DRIVE-SHIFT) ouvert, randomisé, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. Les sujets devaient être virologiquement contrôlés (ARN VIH-1 < 40 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant le début de l'essai avec leur traitement à l'inclusion, sans antécédents d'échec virologique et avec une absence documentée de mutations au niveau de la TI conférant une résistance à la doravirine, à la lamivudine et au ténofovir (voir la rubrique Résistance). Les sujets ont été randomisés pour soit passer à Delstrigo à l'inclusion [N = 447, Groupe de switch immédiat (GSI)], ou rester sous leur traitement à l'inclusion jusqu'à la semaine 24, où ils sont passés à Delstrigo [N = 223, Groupe de switch retardé (GSR)]. A l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 43 ans, 16 % étaient des femmes et 24 % étaient non-caucasiens.

Dans l'essai DRIVE-SHIFT, un switch immédiat à Delstrigo a été démontré comme étant non-inférieur à la semaine 48 par rapport à la poursuite du traitement de base à la semaine 24, sur la base de la proportion de patients avec un taux d'ARN VIH-1 < 40 copies/mL. Les résultats du traitement sont présentés dans le tableau 5. Des résultats concordants ont été observés lors de la comparaison à la semaine 24 de l'étude dans chaque groupe de traitement.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité (analyse « Snapshot ») dans l'étude DRIVE-SHIFT

Résultat	Delstrigo Une fois/jour GSI Semaine 48 N=447	Traitement à l'inclusion GSR Semaine 24 N=223
ARN VIH-1 < 40 copies/mL	90 %	93 %
GSI-GSR, Différence (IC à 95 %)*	-3,6 % (-8,0 % ; 0,9 %)	
Proportion (%) de sujets avec ARN du VIH-1 < 40 copies/mL en fonction du traitement reçu à l'inclusion		
IP boosté par ritonavir ou cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitégravir boosté par cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
INNTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proportion (%) de sujets avec ARN du VIH-1 < 40 copies/mL en fonction du nombre de cellules T-CD4+ à l'inclusion (cellules/mm^3)		
< 200 cellules/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellules/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN VIH-1 ≥ 40 copies/mL†	3 %	4 %
Pas de données virologiques dans la fenêtre de temps	8 %	3 %
Étude interrompue pour cause d'EI ou de décès ‡	3 %	0
Étude interrompue pour autres raisons§	4 %	3 %
Dans l'étude mais données manquantes dans la fenêtre	0	0

*L'IC à 95 % pour la différence de traitement a été calculé à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée de la strate.
†Inclut les sujets qui ont arrêté le traitement à l'étude ou l'étude avant la semaine 48 pour le GSI ou avant la semaine 24 pour le GSR à cause d'un manque ou d'une perte d'efficacité, et les sujets avec un ARN VIH-1 ≥ 40 copies / mL dans la fenêtre de la semaine 48 pour le GSI et dans la fenêtre de la semaine 24 pour le GSR.
‡Inclut les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable (EI) ou d'un décès si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période spécifiée.
§Autres raisons incluant : perte de vue lors du suivi, non-observance avec le traitement à l'étude, décision du médecin, écart au protocole, retrait du sujet.
Traitement à l'inclusion = IP boosté par ritonavir ou cobicistat (en particulier atazanavir, darunavir ou lopinavir) ou elvitégravir boosté par cobicistat, ou INNTI (en particulier éfavirenz, névirapine ou rilpivirine), chacun administré avec deux INTI.

Arrêts en raison d'événements indésirables

Dans l'étude DRIVE-AHEAD, une proportion plus faible de sujets ayant arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable à la Semaine 48, a été observée dans le groupe Delstrigo (3,0 %) *versus* le groupe EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Population pédiatrique

L'efficacité de DOR/3TC/TDF a été évaluée dans une étude en ouvert, à bras unique, menée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans (IMPAACT 2014 (Protocole 027)).

A l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 15 ans (intervalle : de 12 à 17), 58% étaient des filles, 78% étaient asiatiques et 22% étaient noirs, et le nombre médian de lymphocytes T-CD4+ était de 713 cellules par mm^3 (intervalle : de 84 à 1 397). Après être passés sous DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) des sujets virologiquement contrôlés sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1< 50 copies/mL) à la semaine 24 et 93% (40/43) sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1< 50 copies/mL) à la Semaine 48.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Delstrigo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration d'un comprimé unique de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil à des sujets sains (N = 24) à jeun a produit des expositions à la doravirine, à la lamivudine et au ténofovir comparables à celles obtenues avec l'administration de comprimés de doravirine (100 mg) plus comprimés de lamivudine (300 mg) plus comprimés de ténofovir disoproxil (245 mg). L'administration d'un comprimé unique de Delstrigo avec un repas riche en graisses à des sujets sains a entraîné une augmentation de 26 % de la C_{24} de la doravirine, tandis que l'ASC et la C_{max} n'étaient pas affectées de manière significative. La C_{max} de la lamivudine a diminué de 19 % lors de l'administration avec un repas riche en graisses, tandis que l'ASC n'était pas affectée de manière significative. La C_{max} du ténofovir a diminué de 12 % et l'ASC a augmenté de 27 % lors de l'administration avec un repas riche en graisses. Ces différences pharmacocinétiques ne sont pas cliniquement pertinentes.

Doravirine
La pharmacocinétique de la doravirine a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients infectés par le VIH-1. La pharmacocinétique de la doravirine est similaire chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH-1. L'état d'équilibre a généralement été atteint au Jour 2 d'un traitement administré une fois par jour, avec des ratios d'accumulation compris entre 1,2 et 1,4 pour l'ASC_{0-24}, la C_{max} et la C_{24}. Les données pharmacocinétiques de la doravirine à l'état d'équilibre après l'administration de 100 mg une fois par jour à des patients infectés par le VIH-1, basées sur une analyse pharmacocinétique de population, sont présentées ci-dessous.

Paramètre MG (% CV)	ASC_{0-24} µg•h/mL	C_{max} µg/mL	C_{24} µg/mL
Doravirine 100 mg une fois par jour	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
MG : moyenne géométrique, %CV : coefficient géométrique de variation			

Absorption

Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 heures après l'administration. La doravirine a une biodisponibilité absolue estimée d'environ 64 % pour le comprimé à 100 mg.

Distribution

Sur la base de l'administration d'une microdose en intraveineuse, le volume de distribution de la doravirine est de 60,5 L. La doravirine est liée aux protéines plasmatiques à environ 76 %.

Biotransformation

Sur la base des données *in vitro*, la doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A.

Élimination

Doravirine
La doravirine a une demi-vie terminale ($t_{1/2}$) d'environ 15 heures. La doravirine est principalement éliminée par métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4. L'excrétion biliaire du médicament sous forme inchangée peut contribuer à l'élimination de la doravirine, mais cette voie d'élimination ne devrait pas être significative. L'excrétion du médicament sous forme inchangée par voie urinaire est mineure.

Lamivudine
Après administration orale, la lamivudine est rapidement absorbée et bien distribuée. Après administration orale de doses multiples de lamivudine 300 mg une fois par jour pendant 7 jours à 60 sujets sains, la C_{max} à l'état d'équilibre ($C_{max,ss}$) a été de 2,04 ± 0,54 microgramme par mL (moyenne ± ET) et l'ASC à l'état d'équilibre sur 24 heures ($ASC_{24,ss}$) a été de 8,87 ± 1,83 µg/heure par mL. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Environ 71 % d'une dose intraveineuse de lamivudine sont récupérés sous forme de médicament inchangé dans les urines. Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. Chez les humains, le seul métabolite connu est le métabolite trans-sulfoxide (environ 5 % d'une dose orale après 12 heures). Dans la plupart des études à dose unique chez des patients infectés par le VIH-1 ou chez des sujets sains avec prélèvement d'échantillons sériques pendant 24 heures après l'administration, la demi-vie d'élimination moyenne observée ($t_{½}$) a été comprise entre 5 et 7 heures. Chez les patients infectés par le VIH-1, la clairance totale a été de 398,5 ± 69,1 mL/min (moyenne ± ET).

Ténofovir disoproxil
Après administration orale d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH-1 à jeun, la C_{max} a été atteinte en une heure. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC ont été respectivement de 0,30 ± 0,09 microgramme par mL et 2,29 ± 0,69 µg/h par mL. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du ténofovir disoproxil chez les patients à jeun est d'environ 25 %. Moins de 0,7 % du ténofovir se lie aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* sur l'intervalle compris entre 0,01 et 25 microgrammes par mL. Environ 70 à 80 % de la dose intraveineuse de ténofovir sont récupérés dans l'urine sous forme de médicament inchangé au cours des 72 heures suivant l'administration. Le ténofovir est éliminé à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active avec une clairance rénale de 243,5 ± 33,3 mL par minute (moyenne ± ET) chez les adultes ayant une ClCr supérieure à 80 mL par minute. Après administration orale, la demi-vie terminale du ténofovir est d'environ 12 à 18 heures. Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes CYP450.

Insuffisance rénale

Doravirine
L'excrétion rénale de la doravirine est mineure. Dans une étude comparant 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère à 8 sujets sans insuffisance rénale, l'exposition à la doravirine après l'administration d'une dose unique a été plus élevée de 31 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. Dans une analyse pharmacocinétique de population, ayant inclus des sujets avec une clairance de la créatinine ClCr entre 17 et 317 mL/min, la fonction rénale n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la doravirine. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La doravirine n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

Lamivudine
Les études avec la lamivudine montrent que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients qui présentent une dysfonction rénale en raison d'une diminution de la clairance. Sur la base des données relatives à la lamivudine, Delstrigo n'est pas recommandé chez les patients avec ClCr < 50 mL/min.

Ténofovir disoproxil
Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de ténofovir disoproxil 245 mg à 40 sujets adultes non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale, définis en fonction de la valeur initiale de ClCr (fonction rénale normale lorsque ClCr > 80 mL/min ; insuffisance rénale légère lorsque ClCr = 50-79 mL/min ; modérée lorsque ClCr = 30-49 mL/min et sévère lorsque ClCr = 10–29 mL/min). En comparaison aux sujets ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 (12 %) ng•h/mL chez les patients avec une ClCr > 80 mL/min à 3 064 (30 %) ng•h/mL, 6 009 (42 %) ng•h/mL et 15 985 (45 %) ng•h/mL chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients adultes non-hémodialysés avec une ClCr < 10 mL/min et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale prise en charge par dialyse péritonéale ou d'autres formes de dialyse n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique

Doravirine
La doravirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Il n'y a pas eu de différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique de la doravirine dans une étude comparant 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classée comme Child-Pugh B, principalement en raison de l'augmentation des scores d'encéphalopathie et d'ascite) à 8 sujets sans insuffisance hépatique. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les sujets qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée. La doravirine n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 4.2).

Lamivudine
Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la diminution de la fonction hépatique. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies en présence d'une

décompensation hépatique.

Ténofovir disoproxil
La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose de 245 mg de ténofovir disoproxil a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée entre les patients atteints d'une insuffisance hépatique et les sujets non atteints.

Population pédiatrique

Les expositions moyennes à la doravirine observées chez 54 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, ayant reçu de la doravirine ou de la doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil dans l'étude IMPAACT 2014 (Protocole 027) ont été similaires à celles observées chez les adultes après l'administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Les expositions à la lamivudine et au ténofovir observées chez les sujets pédiatriques après l'administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil ont été similaires à celles observées chez les adultes après administration de lamivudine et de ténofovir disoproxil (Tableau 6).

Tableau 6 : Pharmacocinétique de la doravirine, lamivudine et ténofovir à l'état d'équilibre après administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg

Paramètres*	**Doravirine†**	**Lamivudine‡**	**Ténofovir‡**
ASC_{0-24} (µg•h/mL)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C_{max} (µg/mL)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C_{24} (µg/mL)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Présentés sous forme de moyenne géométrique (%CV: coefficient géométrique de variation)
†D'après l'analyse pharmacocinétique de population (n=54)
‡D'après l'analyse pharmacocinétique intensive (n=10)
Abréviations: ASC=aire sous la courbe ; C_{max}=concentration maximale; C_{24}=concentration à 24 heures

Sujets âgés

Bien qu'un nombre limité de sujets âgés de 65 ans et plus ait été inclus (n = 36), aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de la doravirine n'a été identifiée chez les sujets âgés d'au moins 65 ans par rapport aux sujets âgés de moins de 65 ans dans une étude de phase I ou dans une analyse de pharmacocinétique de population. Les pharmacocinétiques de la lamivudine et du ténofovir n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Sexe

Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de la doravirine, de la lamivudine et du ténofovir n'a été identifiée entre les hommes et les femmes.

Origine ethnique

Doravirine
Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de la doravirine liée à l'origine ethnique n'a été identifiée sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population de la doravirine chez des sujets sains et des patients infectés par le VIH-1.

Lamivudine
Il n'y a pas de différences significatives ou cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique de la lamivudine liées à l'origine ethnique.

Ténofovir disoproxil
Les nombres de patients des groupes ethniques autres que le groupe caucasien étaient insuffisants pour déterminer de manière adéquate les différences pharmacocinétiques potentielles entre ces populations après l'administration de ténofovir disoproxil.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Doravirine
Des études de reproduction ont été réalisées chez des rats et des lapins avec administration orale de doravirine à des expositions environ 9 fois (rats) et 8 fois (lapins) supérieures à l'exposition chez l'Homme à la dose humaine recommandée (DHR), sans effets sur le développement embryo-fœtal (rats et lapins) ou pré/postnatal (rats). Les études chez des rates et des lapines gravides ont montré un transfert de la doravirine au fœtus à travers le placenta, avec des concentrations plasmatiques fœtales jusqu'à 40 % (lapins) et 52 % (rats) des concentrations maternelles observées au jour 20 de la gestation.

La doravirine a été excrétée dans le lait de rates allaitantes après administration orale, avec des concentrations dans le lait égales à environ 1,5 fois les concentrations plasmatiques maternelles.

Lamivudine
La lamivudine n'a pas été tératogène dans les études effectuées chez l'animal, mais on a noté une augmentation des morts embryonnaires précoces chez les lapins à des expositions systémiques relativement faibles, comparables à celles obtenues chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez les rats, y compris à des expositions systémiques très élevées.

Ténofovir disoproxil
Des études de toxicité sur la reproduction chez les rats et les lapins n'ont montré aucun effet sur les paramètres de l'accouplement, de la fertilité, de la gestation ou du foetus. Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans une étude de toxicité péri- et postnatale à des doses toxiques pour la mère.

Cancérogenèse
Doravirine
Des études de cancérogenèse par voie orale à long terme effectuées avec la doravirine chez des souris et des rats n'ont montré aucun potentiel cancérogène à des expositions estimées jusqu'à 6 fois (souris) et 7 fois (rats) les expositions humaines à la DHR.

Lamivudine
Des études de cancérogenèse par voie orale à long terme effectuées avec la lamivudine chez des souris et des rats n'ont montré aucun potentiel cancérogène à des expositions atteignant 12 fois (souris) et 57 fois (rats) les expositions humaines à la DHR.

Ténofovir disoproxil
Des études de cancérogenèse par voie orale chez des rats et des souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez les souris. Il est peu probable que ces tumeurs soient pertinentes pour l'Homme.

Mutagénicité
Doravirine
La doravirine ne s'est pas révélée génotoxique dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

Lamivudine
La lamivudine a été mutagène dans un essai sur un lymphome de souris L5178Y et clastogène dans un essai cytogénétique utilisant des lymphocytes humains en culture. La lamivudine n'a pas été mutagène dans un essai de mutagénicité microbienne, dans un essai de transformation cellulaire *in vitro*, dans un test du micronoyau chez le rat, dans un essai cytogénétique sur de la moelle osseuse de rat et dans un essai de synthèse non programmée de l'ADN sur foie de rat.

Ténofovir disoproxil
Le ténofovir disoproxil a été mutagène dans l'essai *in vitro* sur un lymphome de souris et négatif dans un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames). Dans un essai *in vivo* sur un micronoyau de souris, le ténofovir disoproxil a été négatif lorsqu'il était administré à des souris mâles.

Altération de la fertilité
Doravirine
Il y a eu aucun effet sur la fertilité, les performances d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce lorsque la doravirine a été administrée à des rats à une exposition jusqu'à 7 fois l'exposition chez l'Homme à la DHR.

Lamivudine
La lamivudine n'a pas affecté la fertilité mâle ou femelle des rats.

Ténofovir disoproxil
Des études de toxicité sur la reproduction chez les rats et les lapins n'ont montré aucun effet sur les paramètres d'accouplement, de fertilité, de gestation ou du fœtus.

Toxicité en administration répétée
Doravirine
Dans les études de toxicologie chez l'animal, l'administration de doravirine n'a été associée à aucune toxicité.

Lamivudine
Dans les études de toxicologie chez l'animal, l'administration de fortes doses de lamivudine n'a été associée à aucune toxicité majeure d'organe. Aux doses les plus élevées, des effets mineurs sur les indicateurs de la fonction hépatique et rénale ont été observés, avec des réductions occasionnelles du poids du foie. Les effets cliniquement pertinents observés étaient une réduction du nombre de globules rouges et une neutropénie.

Ténofovir disoproxil
Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez les rats, les chiens et les singes à des expositions supérieures ou égales aux expositions cliniques et susceptibles d'avoir une pertinence clinique ont montré des modifications rénales et osseuses et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse DMO (rats et chiens). La toxicité osseuse chez les jeunes adultes, rats et chiens est survenue à des expositions ≥ 5 fois l'exposition chez les patients pédiatriques ou adultes ; une toxicité osseuse est apparue chez des singes juvéniles infectés à des expositions très élevées après administration sous-cutanée (exposition ≥ 40 fois l'exposition chez les patients). Les résultats des études chez le rat et le singe ont indiqué une diminution substantielle relative de l'absorption intestinale du phosphate associée à la substance, avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique (E468)
Succinate d'acétate d'hypromellose
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre E551
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage

Cire de carnauba (E903)
Hypromellose (E464)
Oxyde de fer jaune (E172)
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine (E1518)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans le flacon d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène et du dessiccant de gel de silice.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- 1 flacon de 30 comprimés pelliculés.
- 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30 comprimés pelliculés)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2018
Date du dernier renouvellement : 23 juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2025

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