

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **DELSTRIGO®**

comprimés de doravirine, de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil

comprimés à 100 mg/300 mg/300 mg pour administration orale

Antiviral

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date d'approbation initiale :
le 9 novembre 2018

Date de révision :
le 21 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : **223138**

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Encadré « Mises en garde et précautions importantes » (3) (date d'approbation : août 2019)
Mises en garde et précautions (7) (date d'approbation : août 2019)

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	13
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)	13
7.1.5 Insuffisance rénale	13
7.1.6 Insuffisance hépatique	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques	16
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	17
8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	19
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1 Aperçu	21
9.2 Interactions médicament-médicament.....	21
9.3 Interactions médicament-aliment.....	29

9.4	Interactions médicament-plante médicinale.....	29
9.5	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	29
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamique.....	30
10.3	Pharmacocinétique.....	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	33
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
13	Essais CLINIQUES.....	35
13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	35
13.2	Résultats de l'étude.....	36
14	MICROBIOLOGIE.....	42
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	45
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DELSTRIGO® (doravirine, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil) est indiqué comme traitement complet contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes qui ne présentent pas d'antécédents ou de signes d'une résistance virale à la doravirine, à la lamivudine ou au ténofovir.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DELSTRIGO® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données disponibles sur l'utilisation de la doravirine, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses.

2 CONTRE-INDICATIONS

DELSTRIGO® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète de ces ingrédients, voir la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

L'administration de DELSTRIGO® est contre-indiquée avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs de l'enzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A), car une diminution importante de la concentration plasmatique de la doravirine peut survenir, ce qui peut diminuer l'efficacité de DELSTRIGO® (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)). Ces médicaments comprennent, entre autres, les suivants :

- la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne (anticonvulsivants);
- l'enzalutamide (inhibiteur des récepteurs des androgènes);
- la rifampine et la rifapentine¹ (antimycobactériens);
- le mitotane (agent cytotoxique);
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- DELSTRIGO® n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB); l'innocuité et l'efficacité de DELSTRIGO® n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (p. ex., décompensation hépatique et insuffisance hépatique) ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB et qui ont cessé de prendre la lamivudine ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux des composants de DELSTRIGO®. Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, au moyen d'examens cliniques et d'analyses de laboratoire, pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement avec DELSTRIGO®. Selon le cas, l'instauration d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée, notamment chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, car l'exacerbation de l'hépatite après le traitement peut entraîner une décompensation et une insuffisance hépatiques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- **Néphrotoxicité**
Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie sévère), ont été rapportés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

DELSTRIGO® est une association à dose fixe renfermant 100 mg de doravirine, 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil.

Comme pour tous les antirétroviraux, le traitement avec DELSTRIGO® doit être amorcé par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

Tests

DELSTRIGO® renferme de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil et, par conséquent, un dépistage du virus de l'hépatite B doit être effectué avant ou au moment d'amorcer un traitement avec DELSTRIGO® (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

DELSTRIGO® renferme du fumarate de ténofovir disoproxil et, par conséquent, il est recommandé d'évaluer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'instauration d'un traitement avec DELSTRIGO® et périodiquement durant ce traitement. Chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale, il est également recommandé d'évaluer le taux sérique de phosphore, la glycosurie et la protéinurie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

Adultes

La posologie recommandée de DELSTRIGO® est de un comprimé à prendre par voie orale, une fois par jour, avec ou sans aliments.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DELSTRIGO® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données disponibles sur l'utilisation de la doravirine, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses. Rien n'indique que les patients âgés doivent prendre une dose différente de celle des adultes plus jeunes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Personnes âgées](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)). Des soins particuliers sont conseillés dans ce groupe d'âge en raison de changements associés à l'âge, tels que la diminution de la fonction rénale.

Modification posologique

Insuffisance rénale

Étant donné que DELSTRIGO® est une association à dose fixe sous forme de comprimé et que la posologie de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil ne peut pas être modifiée, ce médicament ne doit pas être administré aux patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 50 mL/min (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Insuffisance rénale](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose de DELSTRIGO® n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). DELSTRIGO® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). On ignore s'il y aura une augmentation de l'exposition à la doravirine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La prudence s'impose donc lors de l'administration de DELSTRIGO® chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Insuffisance hépatique](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)).

Administration concomitante avec des inducteurs modérés du CYP3A

Si DELSTRIGO® est administré avec la rifabutine, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO™) environ 12 heures après la dose de DELSTRIGO® (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Utilisation des inducteurs du CYP3A](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicament-médicament](#)).

L'administration concomitante de DELSTRIGO® avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A (p. ex., dabrafénib, bosentan, modafinil) n'a pas été évaluée et doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO™) environ 12 heures après la dose de DELSTRIGO® (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Utilisation des inducteurs du CYP3A](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicament-médicament](#)).

4.3 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de DELSTRIGO[®], il doit la prendre le plus tôt possible, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps et doit plutôt prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique connu en cas de surdosage avec DELSTRIGO[®]. En cas de surdosage, il faut surveiller le patient et lui administrer les mesures de soutien habituelles, au besoin.

Doravirine : Il n'existe aucun traitement spécifique connu en cas de surdosage avec la doravirine.

Lamivudine : Étant donné qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (de 4 heures), par dialyse péritonéale ambulatoire continue et par dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si l'hémodialyse continue serait bénéfique sur le plan clinique en cas de surdosage avec la lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, une séance d'hémodialyse de quatre heures a permis d'éliminer environ 10 % de la dose administrée de ténofovir.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ingrédients actifs :

DELSTRIGO[®] est une association à dose fixe. Chaque comprimé renferme 100 mg de doravirine, 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (soit l'équivalent de 245 mg de ténofovir disoproxil) comme ingrédients actifs.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à enrobage par film 100 mg de doravirine/ 300 mg de lamivudine/ 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium et succinate d'acétate d'hypermellose. Enrobage par film : dioxyde de titane, hypromellose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune et triacétine.

DELSTRIGO[®] est offert sous forme de comprimé enrobé par film, de couleur jaune et de forme ovale. Ce dernier porte le logo de l'entreprise et l'inscription « 776 » gravés d'un côté, et est lisse de l'autre.

Chaque flacon contient 30 comprimés et des dessiccants.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

DELSTRIGO® est un traitement complet contre l'infection par le VIH-1; par conséquent, DELSTRIGO® ne doit pas être administré avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

DELSTRIGO® n'a pas été évalué chez les patients ayant des antécédents d'échec virologique avec d'autres antirétroviraux. Chez les patients qui n'avaient jamais suivi de traitement antirétroviral et qui participaient à l'étude de phase III, les mutations associées aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et décelées au moment de la sélection comptaient parmi les critères d'exclusion de l'étude. On dispose de peu de données concernant les patients ayant des antécédents de résistance aux INNTI parmi ceux présentant une suppression virologique dans le cadre de l'étude de phase III (voir [MICROBIOLOGIE](#)).

DELSTRIGO® ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà suivi un traitement antirétroviral et qui présentent des mutations du VIH-1 associées à une résistance aux INNTI, pouvant conférer une résistance à la doravirine, ou des mutations associées à une résistance à la lamivudine ou au ténofovir, ou une résistance soupçonnée aux INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir dans le cas de patients présentant une suppression virologique si aucun génotype n'est fourni (voir [MICROBIOLOGIE](#)).

DELSTRIGO® ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

DELSTRIGO® ne doit pas être administré avec la doravirine en monothérapie (PIFELTRO™) à moins qu'une modification de la dose de doravirine soit nécessaire, notamment lors de l'administration concomitante de DELSTRIGO® en association avec la rifabutine ou un autre inducteur modéré du CYP3A (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Perte osseuse et anomalies de la minéralisation

Densité minérale osseuse

Lors des études cliniques menées auprès d'adultes infectés par le VIH-1, le fumarate de ténofovir disoproxil (un composant de DELSTRIGO®) a été associé à des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) et à des hausses du taux des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (taux sériques de phosphatase alcaline osseuse, d'ostéocalcine et de C-télopeptide; taux urinaire de N-télopeptide), ce qui suggère un renouvellement osseux accru. Les taux sériques d'hormone parathyroïdienne et de vitamine D 1,25 étaient également plus élevés chez les sujets ayant reçu le fumarate de ténofovir disoproxil. Pour de plus amples renseignements, consulter les renseignements d'ordonnance du fumarate de ténofovir disoproxil.

On ignore les effets des variations de la DMO et du taux des marqueurs biochimiques liées au fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé des os à long terme et le risque de fractures futures. L'évaluation de la DMO doit être envisagée chez les patients adultes infectés par le VIH-1 qui ont des antécédents de fracture osseuse pathologique ou présentent d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Bien que l'effet des suppléments de calcium et de vitamine D n'ait pas été étudié, un tel apport peut être bénéfique pour tous les patients. La présence d'anomalies osseuses soupçonnées doit donner lieu à des consultations appropriées.

Anomalies de la minéralisation

Des cas d'ostéomalacie associée à une tubulopathie rénale proximale (se traduisant par des douleurs osseuses ou des douleurs aux extrémités, qui peuvent contribuer aux fractures) ont été rapportés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil. Des cas d'arthralgie et de douleur ou de faiblesse musculaire ont aussi été rapportés en présence de tubulopathie rénale proximale. L'hypophosphatémie et l'ostéomalacie secondaires à la tubulopathie rénale proximale doivent être envisagées chez les patients exposés à un risque de dysfonction rénale qui présentent des symptômes osseux ou musculaires persistants ou s'aggravant pendant le traitement avec des produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut informer le patient que les effets suivants ont été rapportés au cours du traitement avec DELSTRIGO® : fatigue, étourdissements et somnolence (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques](#)). Le patient doit également être avisé de ne pas faire d'activités qui puissent comporter des dangers, comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines, s'il présente l'un ou l'autre de ces effets.

Interactions médicamenteuses

Utilisation avec des inducteurs du CYP3A

La doravirine est un substrat de l'enzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A). Les médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A peuvent significativement réduire l'exposition à la doravirine et peuvent entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.

L'administration concomitante de DELSTRIGO® et d'inducteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Si DELSTRIGO® est administré avec la rifabutine, un inducteur modéré du CYP3A, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO™) environ 12 heures après la dose de DELSTRIGO®. Il faut éviter l'administration concomitante de DELSTRIGO® et d'autres inducteurs modérés du CYP3A (p. ex., dabrafénib, bosentan et modafinil). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO™) environ 12 heures après la dose de DELSTRIGO® (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Utilisation avec certains protocoles de traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC)

L'exposition au ténofovir est augmentée lors de l'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et des associations lédirasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Chez les patients traités avec un protocole de traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil administré en concomitance avec ces médicaments, particulièrement chez les patients présentant un risque accru de dysfonction rénale, il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système endocrinien/métabolisme

Lipides sériques et glycémie

Les taux sériques de lipides et la glycémie peuvent augmenter pendant un traitement antirétroviral (TAR). La maîtrise de la maladie et les modifications apportées au style de vie peuvent également se révéler des facteurs importants. Il faut envisager l'évaluation du taux sérique de lipides et de la glycémie; les anomalies lipidiques et les hausses de la glycémie devant être prises en charge lorsque cela est cliniquement justifié.

Sang

De rares cas d'aplasie pure des globules rouges ont été signalés lors de l'utilisation de la lamivudine. L'arrêt de l'utilisation de la lamivudine a entraîné la normalisation des paramètres hématologique chez les patients chez qui l'on soupçonnait une aplasie pure des globules rouges provoquée par la lamivudine.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Acidose lactique/Hépatomégalie grave avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, comme la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil, les composants de DELSTRIGO[®], seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux. Le traitement avec DELSTRIGO[®] doit être interrompu chez tout patient dont l'examen clinique ou les analyses de laboratoire laissent croire à une acidose lactique ou à une hépatotoxicité marquée (qui peut comprendre une hépatomégalie ou une stéatose, même en l'absence d'élévation marquée des transaminases).

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Des cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ont été rapportés chez des patients ayant reçu un traitement antirétroviral d'association. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral d'association, les patients dont le système immunitaire réagit peuvent présenter une réaction inflammatoire aux infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (telles les infections par *Mycobacterium avium* ou le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou la tuberculose), qui pourrait nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

L'apparition de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite, l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain-Barré) a également été signalée dans le cadre de syndrome de reconstitution immunitaire; toutefois, le délai avant leur apparition varie, et il peut s'écouler plusieurs mois entre le début du traitement et leur manifestation.

Angioedème

Des cas d'angioedème chez les patients traités avec le fumarate de ténofovir disoproxil ont été signalés (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#)).

Système rénal

Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie sévère), ont été rapportés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil, un composant de DELSTRIGO[®].

DELSTRIGO[®] doit être évité chez les patients qui prennent ou ont pris récemment un agent néphrotoxique (p. ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] multiples ou à forte dose) [voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicament-médicament](#)].

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés après l'instauration d'un traitement constitué d'un AINS à dose élevée ou de plusieurs AINS chez des patients infectés par le VIH présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale et dont l'état semblait stable avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Certains patients ont été hospitalisés et ont dû recevoir un traitement de remplacement rénal. Des solutions de rechange aux AINS doivent être envisagées, au besoin, chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale.

La persistance ou l'aggravation d'une douleur osseuse, d'une douleur aux extrémités, de fractures, ou d'une douleur ou d'une faiblesse musculaire peut évoquer la présence d'une tubulopathie rénale proximale et doit inciter à évaluer la fonction rénale chez les patients exposés à un risque.

Il est recommandé d'évaluer la clairance de la créatinine estimée chez tous les patients avant l'instauration du traitement et lorsque cela est justifié sur le plan clinique durant le traitement avec DELSTRIGO®. Chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale, y compris ceux ayant déjà présenté des événements rénaux pendant le traitement avec l'adéfovir dipivoxil, il est recommandé d'évaluer la clairance de la créatinine estimée, le phosphore sérique, la glycosurie et la protéinurie avant l'instauration du traitement avec DELSTRIGO® et périodiquement durant ce traitement.

La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil contenus dans DELSTRIGO® sont principalement éliminés par voie rénale. Le traitement avec DELSTRIGO® doit être interrompu si la clairance de la créatinine estimée diminue à moins de 50 mL/minute, car il est impossible d'ajuster séparément l'intervalle posologique de la lamivudine et celui du fumarate de ténofovir disoproxil avec le comprimé d'association à dose fixe (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Insuffisance rénale](#)).

Santé sexuelle

Registre d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse

Afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les patientes enceintes exposées à DELSTRIGO®, un registre international d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse a été établi.

Les médecins sont invités à déclarer les cas de grossesse en vue de leur ajout au registre aux coordonnées suivantes :

Site Web : <http://www.apregistry.com/>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

Lamivudine :

Au total, plus de 12 000 rapports prospectifs comprenant des données de suivi relatives à l'exposition possible à un protocole de traitement contenant de la lamivudine ont été signalés au registre d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse. Parmi ceux-ci, plus de 5 400 rapports concernent le premier trimestre, plus de 5 500, le deuxième trimestre et plus de 1 800, le troisième trimestre. Des anomalies congénitales ont été observées chez 151 des 5 008 (3,0 %; IC à 95 % : 2,6 % à 3,5 %) naissances vivantes à la suite d'une exposition à un protocole contenant de la lamivudine au premier trimestre et chez 210 des 7 356 (2,9 %; IC à 95 % : 2,5 % à 3,3 %) naissances vivantes à la suite d'une exposition à un protocole contenant de la lamivudine aux deuxième et troisième trimestres. Chez les femmes enceintes de la population de référence aux États-Unis, le taux d'anomalies congénitales de base était de 2,7 %. Il n'y avait aucune relation entre la lamivudine et les anomalies congénitales généralement observées dans le registre.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Plus de 5 500 rapports prospectifs comprenant des données de suivi relatives à l'exposition possible à un protocole de traitement contenant du ténofovir disoproxil ont été signalés au registre international d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse. Parmi ceux-ci, plus de 3 900 rapports se rapportent au premier trimestre, plus de 1 000 au deuxième trimestre et plus de 500 au troisième trimestre. Des anomalies congénitales ont été observées chez 82 des 3 535 (2,3 %; IC à 95 % : 1,9 % à 2,9 %) naissances vivantes à la suite d'une exposition

à un protocole contenant du fumarate de ténofovir disoproxil au premier trimestre et chez 35 des 1 570 (2,2 %; IC à 95 % : 1,6 % à 3,1 %) naissances vivantes à la suite d'une exposition à un protocole contenant du fumarate de ténofovir disoproxil au deuxième ou au troisième trimestre. Chez les femmes enceintes de la population de référence aux États-Unis, le taux d'anomalies congénitales de base était de 2,7 %. Il n'y avait aucune relation entre le ténofovir et les anomalies congénitales généralement observées dans le registre.

Peau

Des réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères ont été signalées avec l'emploi d'autres INNTI. Des éruptions cutanées d'origine médicamenteuse modérées ou sévères ont été observées chez 0,3 % des patients ayant participé à l'étude DRIVE-AHEAD. Il faut cesser immédiatement la prise de DELSTRIGO® si le patient présente des signes ou des symptômes évoquant une réaction cutanée ou d'hypersensibilité sévère.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

DELSTRIGO® n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. DELSTRIGO® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

Doravirine :

Des études de reproduction menées chez des rates et des lapines exposées à des niveaux pouvant atteindre environ neuf fois (rates) et huit fois (lapines) le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain indiquent que la doravirine n'a pas d'effets nuisibles sur la grossesse ou le développement de l'embryon et du fœtus.

Chez les rates et les lapines gravides, la doravirine a traversé le placenta.

Lamivudine : Des études sur la reproduction menées chez des rates et des lapines n'ont pas fait état d'une tératogénicité. Des cas d'embryolétalité précoce ont été observés chez le lapin à des niveaux d'exposition comparables à ceux auxquels ont été soumis des sujets humains, mais cet effet n'a pas été constaté chez le rat à des niveaux d'exposition correspondant, au plus, à 32 fois la dose recommandée chez l'humain. Des études menées chez des rates gravides ont montré que la lamivudine était transférée au fœtus par le placenta.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des études sur la reproduction ont été effectuées chez des rates et des lapines ayant reçu des doses correspondant, au plus, à 14 et à 19 fois la dose recommandée chez l'humain, d'après les comparaisons de la surface corporelle; elles n'ont révélé aucun risque pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter afin de prévenir le risque de transmission du VIH à leur enfant après leur naissance.

Doravirine : La doravirine a été excrétée dans le lait des rates.

La possibilité que la doravirine soit excrétée dans le lait maternel humain est inconnue. À cause du risque de transmission du VIH-1 et de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, il faut demander aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent DELSTRIGO®.

Lamivudine : La lamivudine est excrétée dans le lait maternel humain.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des échantillons de lait maternel prélevés chez cinq mères infectées par le VIH-1 au cours de la première semaine suivant l'accouchement ont montré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. L'impact de cette exposition sur le nourrisson allaité est inconnu.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DELSTRIGO® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)).

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données disponibles sur l'utilisation de la doravirine, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses. Rien n'indique que les patients âgés doivent prendre une dose différente de celle des adultes plus jeunes (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)). Des soins particuliers sont conseillés dans ce groupe d'âge en raison de changements associés à l'âge, tels que la diminution de la fonction rénale.

7.1.5 Insuffisance rénale

Étant donné que DELSTRIGO® est une association à dose fixe sous forme de comprimé et qu'il est impossible de modifier le dosage de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil, les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 50 mL/min ne doivent pas recevoir DELSTRIGO® (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)).

7.1.6 Insuffisance hépatique

DELSTRIGO® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). On ignore s'il y aura une augmentation de l'exposition à la doravirine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La prudence s'impose donc lors de l'administration de DELSTRIGO® chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)). Aucune modification de la dose de DELSTRIGO® n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh).

Patients présentant une co-infection par le VIH-1 et par le VHB ou le VHC

Les patients présentant une hépatite chronique de type B ou C qui reçoivent un traitement antirétroviral ont un risque accru de présenter des effets indésirables hépatiques sévères.

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

Tous les patients infectés par le VIH-1 doivent passer des tests de dépistage du VHB avant l'instauration d'un traitement antirétroviral. DELSTRIGO® n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le VHB; l'innocuité et l'efficacité de DELSTRIGO® n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB.

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (p. ex., décompensation hépatique et insuffisance hépatique) ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 et qui ont cessé de prendre la lamivudine ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux des composants de DELSTRIGO®. Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, au moyen d'examen clinique et d'analyses de laboratoire, pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement avec DELSTRIGO®. Selon le cas, l'instauration d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'exacerbation de l'hépatite après le traitement peut entraîner une décompensation hépatique. Par conséquent, chez ces patients, l'interruption du traitement avec DELSTRIGO® sans l'instauration d'un traitement anti-hépatite B de rechange n'est pas recommandée.

Apparition de variantes du VHB résistantes à la lamivudine

Chez des patients traités contre l'hépatite B chronique avec la lamivudine qui ne présentent pas une infection par le VIH-1, on a observé l'apparition de variantes du VHB résistantes à la lamivudine qui ont été associées à une diminution de la réponse au traitement (veuillez consulter la monographie complète d'Heptovir* pour plus d'information). On a également observé l'apparition de variantes du virus de l'hépatite B résistantes à la lamivudine chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite B ayant reçu un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité de DELSTRIGO® chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux est fondée sur l'analyse des données jusqu'aux semaines 48 et 96 lors d'une étude internationale de phase III, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif (DRIVE-AHEAD [Protocole 021]).

Chez les sujets ayant reçu DELSTRIGO®, des effets indésirables graves ont été rapportés à une fréquence < 1 %, soit les nausées, les vomissements, l'asthénie, l'insomnie et les cauchemars. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec DELSTRIGO® était les étourdissements (7 %). En outre, aucun effet indésirable d'intensité modérée ou sévère dont la fréquence était supérieure ou égale à 2 % n'a été observé.

Les effets indésirables suivants sont abordés dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

- Exacerbation aiguë grave de l'hépatite B chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB;
- Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale;
- Perte osseuse et anomalies de la minéralisation;
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire;
- Acidose lactique/Hépatomégalie grave avec stéatose.

En plus des événements rapportés aux présentes, veuillez consulter la monographie de la lamivudine et celle du fumarate de ténofovir disoproxil.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Essais cliniques chez les adultes n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux

Lors de l'étude DRIVE-AHEAD, 728 adultes ont reçu DELSTRIGO® (n = 364) ou l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) une fois par jour (n = 364). À la semaine 48, 3,0 % des sujets du groupe DELSTRIGO® et 6,6 % des sujets du groupe EFV/FTC/TDF ont présenté des effets indésirables entraînant l'abandon du médicament à l'étude.

Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés chez 2 % ou plus des sujets de n'importe quel groupe de traitement composé d'adultes n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral et ayant participé à l'étude DRIVE-AHEAD.

Tableau 2 – Effets indésirables (tous les grades) rapportés chez ≥ 2 %† des sujets de n'importe quel groupe de traitement composé d'adultes n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral et ayant participé à l'étude DRIVE-AHEAD (semaine 48)**

	DELSTRIGO® Une fois par jour N = 364	EFV/FTC/TDF Une fois par jour N = 364
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	5 %	7 %
Diarrhée	3 %	5 %
Vomissements	2 %	3 %
Troubles généraux et au site d'administration		
Fatigue	4 %	3 %
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	7 %	32 %
Céphalées	4 %	4 %
Somnolence	3 %	7 %
Trouble du sommeil	< 1 %	2 %
Troubles psychiatriques		
Rêves étranges	5 %	9 %
Insomnie	4 %	5 %
Cauchemars	2 %	4 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	2 %	9 %

** La fréquence des effets indésirables est basée sur l'ensemble des effets indésirables attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur.

† Aucun effet indésirable de grade 2 ou de grade supérieur (modéré ou sévère) n'est survenu chez ≥ 2 % des patients traités avec DELSTRIGO®.

Dans l'ensemble, les effets indésirables sur le plan clinique observés à la semaine 96 étaient comparables à ceux observés à la semaine 48.

Essais cliniques chez les patients présentant une suppression virologique

L'innocuité de DELSTRIGO® chez les adultes en suppression virologique reposait sur les données recueillies à la semaine 48 chez 670 sujets de l'essai DRIVE-SHIFT (voir [ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude](#)). Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les adultes en suppression virologique était comparable à celui des sujets n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral.

8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

D'autres effets indésirables ont été rapportés par < 2 % des patients ayant participé à l'étude DRIVE-AHEAD ou à l'étude DRIVE-SHIFT jusqu'à la semaine 96 ou la semaine 48, respectivement; ils sont énumérés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : douleurs aux ganglions lymphatiques

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles auditifs et labyrinthiques : mal des transports, vertiges

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : constipation, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, dyspepsie, flatulences, gastrite, malaise abdominal, malaise épigastrique, sécheresse buccale, selles anormales, selles fréquentes, selles molles, syndrome du côlon irritable, troubles du transit intestinal

Troubles généraux et au site d'administration : asthénie, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise, œdème généralisé, pyrexie, soif

Troubles hépatobiliaires : hépatite, hyperbilirubinémie, lésions hépatocellulaires

Troubles du système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Infections et infestations : chéilite angulaire, herpès buccal, lymphogranulomatose vénérienne, rhinopharyngite

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase*, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des triglycérides dans le sang, augmentation du taux d'amylase, diminution de la densité osseuse, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du pH gastrique, élévation du taux de lipase, gain pondéral

Troubles du métabolisme et de la nutrition : carence en vitamine D, diminution de l'appétit, hypertriglycémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, intolérance à l'alcool, obésité

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, lombalgie, myalgie, spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : déficience mentale, dysgueusie, hyperesthésie, hypertonie, migraines, paresthésie, piètre qualité du sommeil, présyncope, sensation de brûlure, trouble cognitif, trouble de l'attention, trouble de la mémoire

Troubles psychiatriques : agressivité, anxiété, changements de la libido, confusion, dépression, dépression majeure, hallucinations, humeur dépressive, idées suicidaires, irritabilité, somnambulisme, trouble d'adaptation, trouble d'anxiété généralisée, trouble dépressif persistant

Troubles rénaux et urinaires : atteinte rénale aiguë, douleur dans la région rénale, insuffisance rénale, pollakiurie, polyurie, trouble rénal

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonction érectile

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, éruption maculaire, éruption papuleuse, hyperhidrose, prurit, rosacée, urticaire

Troubles vasculaires : hypertension

* Effet indésirable rapporté par 2,1 % des patients ayant participé à l'étude DRIVE-SHIFT.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Le tableau 3 présente le pourcentage de sujets ayant présenté certaines anomalies dans les constantes biologiques de grades 2 à 4 (correspondant à une aggravation de l'état par rapport au grade initial) qui ont été traités avec DELSTRIGO® ou l'association EFV/FTC/TDF lors de l'étude DRIVE-AHEAD.

Tableau 3 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques de grades 2 à 4 rapportées lors de l'étude DRIVE-AHEAD (semaine 48)

Constante biologique Terme privilégié (unité)	Limites	DELSTRIGO®	EFV/FTC/TDF
		Une fois par jour	Une fois par jour
		N = 364	N = 364
Tests de laboratoire – chimie du sang			
Bilirubine totale			
Grade 2	1,6 à < 2,6 × LSN	2 %	0 %
Grade 3 ou 4	≥ 2,6 × LSN	< 1 %	< 1 %
Créatinine (mcmol/L)			
Grade 2	> 1,3 à 1,8 × LSN ou augmentation de > 26,5 mcmol/L au-dessus des valeurs initiales	2 %	1 %
Grade 3 ou 4	> 1,8 × LSN ou augmentation de ≥ 1,5 fois au-dessus des valeurs initiales	2 %	1 %
Aspartate aminotransférase (UI/L)			
Grade 2	2,5 à < 5,0 × LSN	2 %	2 %
Grade 3 ou 4	≥ 5,0 × LSN	< 1 %	2 %
Alanine aminotransférase (UI/L)			
Grade 2	2,5 à < 5,0 × LSN	3 %	4 %
Grade 3 ou 4	≥ 5,0 × LSN	< 1 %	2 %
Phosphatase alcaline (UI/L)			
Grade 2	2,5 à < 5,0 × LSN	0 %	< 1 %
Grade 3 ou 4	≥ 5,0 × LSN	0 %	< 1 %

Constante biologique Terme privilégié (unité)	Limites	DELSTRIGO®	EFV/FTC/TDF
		Une fois par jour	Une fois par jour
		N = 364	N = 364
Lipase			
Grade 2	1,5 à < 3,0 × LSN	5 %	4 %
Grade 3 ou 4	≥ 3,0 × LSN	1 %	2 %
Créatine kinase (UI/L)			
Grade 2	6,0 à < 10,0 × LSN	2 %	2 %
Grade 3 ou 4	≥ 10,0 × LSN	2 %	3 %

LSN = Limite supérieure de la normale

Variations des taux lipidiques par rapport aux valeurs initiales

Le tableau 4 présente les variations des taux de LDL-cholestérol, de cholestérol non HDL, de cholestérol total, de triglycérides et de HDL-cholestérol entre le début de l'étude DRIVE-AHEAD et la semaine 48. Les variations par rapport aux valeurs initiales à la semaine 96 étaient semblables à celles observées à la semaine 48.

DELSTRIGO® a un effet neutre sur les taux de LDL-cholestérol, de cholestérol non HDL, de cholestérol total et de triglycérides, comme l'indiquent les différences quant à la variation moyenne de ces valeurs entre le début de l'étude et la semaine 48. Les comparaisons portant sur le LDL-cholestérol et le cholestérol non HDL étaient prédéterminées; les différences étaient statistiquement significatives et montraient une supériorité de DELSTRIGO® quant à ces deux paramètres.

Le tableau 4 présente les améliorations des taux de LDL-cholestérol, de cholestérol non HDL, de cholestérol total et de triglycérides observées par rapport au début de l'étude DRIVE-SHIFT chez les sujets en suppression virologique qui sont passés à DELSTRIGO® après un protocole de traitement contenant un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir.

Tableau 4 – Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des taux lipidiques à jeun lors des études DRIVE-AHEAD et DRIVE-SHIFT

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	DRIVE-AHEAD (aucun antécédent de traitement antirétroviral) Semaine 48		DRIVE-SHIFT (présence d'une suppression virologique) Semaine 24	
	DELSTRIGO®	EFV/FTC/TDF	DELSTRIGO® (semaines 0 à 24)	IP+ritonavir (semaines 0 à 24)
	Une fois par jour	Une fois par jour	Une fois par jour	Une fois par jour
	N = 320	N = 307	N = 244	N = 124
LDL-cholestérol (mmol/L) ^p	-0,05	0,21	-0,42	-0,07
Cholestérol non HDL (mmol/L) ^p	-0,11	0,33	-0,64	-0,05
Cholestérol total (mmol/L)	-0,06	0,55	-0,68	-0,01
Triglycérides (mmol/L)	-0,14	0,24	-0,50	-0,00
HDL-cholestérol (mmol/L)	0,05	0,22	-0,03	0,05

Les sujets qui prenaient des hypolipémiants au début de l'étude ont été exclus de ces analyses (dans l'étude DRIVE-AHEAD – DELSTRIGO® : n = 15 et EFV/FTC/TDF : n = 10, et dans l'étude DRIVE-SHIFT – DELSTRIGO® : n = 26 et IP+ritonavir : n = 13). Si les sujets avaient commencé à prendre un hypolipémiant après le début de l'étude, la dernière valeur à jeun mesurée pendant le traitement (avant qu'ils commencent à prendre l'hypolipémiant) était reportée en aval (dans l'étude DRIVE-AHEAD – DELSTRIGO® : n = 3 et EFV/FTC/TDF : n = 8, et dans l'étude DRIVE-SHIFT – DELSTRIGO® : n = 4 et IP+ritonavir : n = 2).

^p Les valeurs p du test de l'hypothèse prédéterminée pour la différence entre les traitements étaient < 0,0001.

Effets indésirables observés dans les études cliniques portant sur les composants de DELSTRIGO®

Pour obtenir des renseignements sur le profil d'innocuité de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil, veuillez consulter les monographies de 3TC* et de Viread* respectivement.

8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Aucune étude clinique n'a été menée chez les enfants.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Nous ne disposons d'aucune donnée post-commercialisation sur la doravirine.

Lamivudine

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation du produit, indépendamment de la relation de cause à effet. Ces effets ont été signalés spontanément par des sujets issus d'une population de taille indéterminée; il est donc impossible d'en estimer la fréquence. Ils sont présentés en raison de leur gravité, de la fréquence des cas signalés, du lien de causalité potentiel avec la lamivudine ou d'une association de ces facteurs.

Organisme entier : anaphylaxie, fatigue, fièvre, malaise, faiblesse

Appareil digestif : stomatite

Système endocrinien/métabolisme : hyperglycémie, hyperlactatémie, acidose lactique et stéatose hépatique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme](#), [Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#))

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, pancréatite, augmentation des valeurs de l'amylase sériques, douleur dans le haut de l'abdomen, vomissements

Troubles hématologiques : aplasie pure des globules rouges (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sang](#))

Fonction hépatique : augmentations transitoires des enzymes hépatiques

Systèmes sanguin et lymphatique : anémie, lymphadénopathie, neutropénie, splénomégalie, thrombopénie

Troubles du système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#))

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, troubles musculaires, y compris de très rares cas de rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux : céphalées, paresthésie, neuropathie périphérique

Autres : alopecie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, éruption cutanée, urticaire

Fumarate de ténofovir disoproxil

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'approbation du fumarate de ténofovir disoproxil. Ces effets ont été signalés spontanément par des sujets issus d'une population de taille indéterminée; il est donc impossible d'en estimer la fréquence. Ces effets ont été considérés comme des effets indésirables possibles en raison d'une association de facteurs tels que la gravité, la fréquence des cas signalés ou le lien de causalité potentiel avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

Troubles du système immunitaire : réaction allergique, notamment angioœdème (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système immunitaire](#))

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#))

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, augmentation du taux d'amylase, douleur abdominale

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : thrombopénie

Troubles hépatobiliaires : stéatose hépatique, hépatite, élévation des taux d'enzymes hépatiques (le plus souvent des taux d'ASAT, d'ALAT ou de GGT)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se traduisant par des douleurs osseuses qui mènent rarement à des fractures), faiblesse musculaire, myopathie

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, défaillance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale, néphrite interstitielle (incluant des cas aigus), diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, augmentation du taux de créatinine, protéinurie, polyurie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système rénal](#))

Troubles généraux et au site d'administration : asthénie

Les effets indésirables suivants, énumérés dans les titres des systèmes organiques ci-dessus, semblent parfois être associés à une tubulopathie rénale proximale : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se traduisant par des douleurs osseuses qui mènent rarement à des fractures), hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie.

Trois cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés après la commercialisation chez des patients recevant un traitement en concomitance avec des AINS et un lien de causalité avec le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pu être exclu.

Ces événements sont survenus principalement chez des patients dont l'état médical était complexe et chez qui des processus pathologiques sous-jacents faussaient l'interprétation des données.

Chez les patients infectés par le VIH et atteints d'un déficit immunitaire grave au moment de l'instauration du traitement antirétroviral, une réaction inflammatoire aux agents pathogènes infectieux (actifs ou non) peut survenir (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Chez les patients infectés par le VHB, des exacerbations de l'hépatite démontrées par des signes cliniques et des résultats d'analyses de laboratoire sont survenues après l'interruption du traitement de l'infection par le VHB (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Exacerbation aiguë grave de l'hépatite B chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB](#)).

Veuillez consulter la monographie complète de la lamivudine et celle du fumarate de ténofovir disoproxil pour connaître l'information obtenue après la commercialisation de ces produits.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

DELSTRIGO® est un traitement complet de l'infection par le VIH-1; par conséquent, DELSTRIGO® ne doit pas être administré avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Les renseignements concernant les interactions médicament-médicament possibles avec d'autres antirétroviraux ne sont pas divulgués.

9.2 Interactions médicament-médicament

Les études sur les interactions médicamenteuses décrites ont été menées avec la doravirine, la lamivudine et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil comme composants individuels; aucune étude sur des interactions médicamenteuses n'a été menée avec l'association de la doravirine, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil. Aucune interaction médicamenteuse pertinente sur le plan clinique n'a été observée entre la doravirine, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil.

Médicaments affectant la fonction rénale

Étant donné que la lamivudine et le ténofovir sont principalement éliminés par les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, l'administration concomitante de DELSTRIGO® avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou qui font concurrence à la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations sériques de lamivudine, de ténofovir ou d'autres médicaments éliminés par voie rénale. Parmi les médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active, notons par exemple l'acyclovir, l'amphotéricine B, le cidofovir, le foscarnet¹, le ganciclovir, l'interleukine 2, la pentamidine, le valganciclovir, le valganciclovir, la vancomycine, les aminoglycosides (p. ex., gentamicine), une dose élevée d'AINS ou plusieurs AINS (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes

Étant donné que la doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de cette enzyme peuvent affecter l'élimination de la doravirine. L'administration concomitante de DELSTRIGO® et de médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la doravirine et réduire son effet thérapeutique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'administration concomitante de DELSTRIGO® et de médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la doravirine.

À raison d'une dose de 100 mg une fois par jour, la doravirine n'est pas susceptible d'avoir un effet cliniquement pertinent sur les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP.

Le tableau 5 présente les interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes avec les composants de DELSTRIGO[®], mais il ne s'agit pas d'une liste exhaustive.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma thérapeutique peut être recommandée d'après les études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prévues

Classe thérapeutique du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Antimycobactériens		
rifabutine ^P	↓ doravirine ↔ rifabutine	L'utilisation concomitante de DELSTRIGO [®] avec la rifabutine peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique de la doravirine (induction des enzymes du CYP3A). Si DELSTRIGO [®] est administré avec la rifabutine, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO [™]) environ 12 heures après la dose de DELSTRIGO [®] (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).
Agents antifongiques azolés		
fluconazole itraconazole kétoconazole ^P posaconazole voriconazole	↑ doravirine ↔ agents antifongiques azolés	L'utilisation concomitante de DELSTRIGO [®] avec des agents antifongiques azolés peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de DELSTRIGO [®] (inhibition des enzymes du CYP3A). Aucune modification de la dose de la doravirine n'est requise lorsque DELSTRIGO [®] est administré en concomitance avec des agents antifongiques azolés.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
bosentan	L'interaction avec la doravirine ou DELSTRIGO [®] n'a pas fait l'objet d'étude. Prévisions : ↓ doravirine (induction du CYP3A)	L'administration en concomitance doit être évitée. Si l'administration en concomitance ne peut être évitée, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO [™]) environ 12 heures après la dose initiale de DELSTRIGO [®] .
Antiviraux utilisés pour traiter l'hépatite B		
adéfovir dipivoxil	Prévisions : ↔ ténofovir	DELSTRIGO [®] ne doit pas être administré en concomitance avec de l'adéfovir dipivoxil, car l'adéfovir et le fumarate de ténofovir disoproxil (un composant de DELSTRIGO [®]) peuvent réduire la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Antiviraux utilisés pour traiter l'hépatite C		
lédipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ ténofovir	Les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés chez les patients recevant DELSTRIGO [®] avec l'association lédipasvir/sofosbuvir ou l'association sofosbuvir/velpatasvir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Classe thérapeutique du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la protéine kinase		
dabrafénib	L'interaction avec la doravirine ou DELSTRIGO® n'a pas fait l'objet d'étude. Prévisions : ↓ doravirine (induction du CYP3A)	L'administration en concomitance doit être évitée. Si l'administration en concomitance ne peut être évitée, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO™) environ 12 heures après la dose initiale de DELSTRIGO®.
Laxatifs osmotiques		
solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)	Solution orale de lamivudine administrée en dose unique de 300 mg Lamivudine : ASC ↓ 14 %; 32 %; 6 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 5 %	L'administration en concomitance de doses uniques de lamivudine et de sorbitol a entraîné une réduction de l'exposition à la lamivudine proportionnelle à la dose de sorbitol. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'administration en concomitance chronique de médicaments à base de sorbitol avec la lamivudine. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale du VIH-1 lorsque l'administration en concomitance chronique ne peut être évitée.
Psychostimulants		
modafinil	L'interaction avec la doravirine ou DELSTRIGO® n'a pas fait l'objet d'étude. Prévisions : ↓ doravirine (induction du CYP3A)	L'administration en concomitance doit être évitée. Si l'administration en concomitance ne peut être évitée, prendre un comprimé de doravirine à 100 mg (PIFELTRO™) environ 12 heures après la dose initiale de DELSTRIGO®.

↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = aucun changement

^p L'interaction entre la doravirine et le médicament a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique.

Toutes les autres interactions médicament-médicament présentées sont prévues d'après les voies métaboliques et d'élimination connues.

Médicaments ne faisant l'objet d'aucune interaction observée ou prévue avec DELSTRIGO®

Les interactions médicament-médicament entre la doravirine et les médicaments suivants ont été évaluées dans le cadre d'études cliniques et aucune modification de la dose n'est requise pour l'un ou l'autre de ces médicaments : hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/antiacide contenant de la siméthicone, pantoprazole, atorvastatine, contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel, metformine, méthadone, midazolam ou elbasvir/grazoprévir.

Aucune interaction médicament-médicament pertinente sur le plan clinique n'est prévue lorsque la doravirine est administrée conjointement avec la buprénorphine, la naloxone, le daclatasvir, le siméprévir, le diltiazem, le vérapamil, la rosuvastatine, la simvastatine, la canagliflozine, le liraglutide, la sitagliptine, le lisinopril ou l'oméprazole.

D'après les résultats d'expériences *in vitro* et les voies d'élimination connues du ténofovir, le risque d'interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres produits médicaux, médiées par le CYP, est faible.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les médicaments suivants : entécavir, méthadone, contraceptifs oraux, sofosbuvir ou tacrolimus lors d'études menées auprès de sujets en bonne santé.

La lamivudine n'est pas métabolisée de façon significative par les enzymes du CYP. Elle n'inhibe ni ne stimule ce système enzymatique; il est donc improbable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives surviennent par ces voies.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Doravirine

Étant donné que la doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de cette enzyme peuvent affecter l'élimination de la doravirine. L'administration concomitante de la doravirine et de médicaments inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la doravirine. L'administration concomitante de la doravirine et de médicaments inhibiteurs du CYP3A peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la doravirine.

La doravirine n'est pas susceptible d'avoir un effet cliniquement pertinent sur l'exposition à des produits médicinaux métabolisés par les enzymes du CYP. Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec la doravirine et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés conjointement avec elle ou couramment utilisés pour les tests d'interactions pharmacocinétiques. Le tableau 6 présente un résumé des effets de l'administration concomitante de la doravirine et d'autres médicaments sur les valeurs de la C_{max} , de l'ASC et de la C_{24h} de la doravirine. Le tableau 7 présente un résumé des effets de l'administration concomitante de la doravirine et d'autres médicaments sur les valeurs de la C_{max} et de l'ASC de ces autres médicaments.

Tableau 6 – Interactions médicamenteuses : variations des valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la doravirine en présence d'un médicament administré conjointement

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique de la doravirine avec/sans médicament administré conjointement (aucun effet = 1,00)		
				ASC ^P	C_{max}	C_{24h}
Agents antifongiques azolés						
kétoconazole	400 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	10	3,06 (2,85 à 3,29)	1,25 (1,05 à 1,49)	2,75 (2,54 à 2,98)
Antimycobactériens						
rifampine	Dose unique de 600 mg	Dose unique de 100 mg	11	0,91 (0,78 à 1,06)	1,40 (1,21 à 1,63)	0,90 (0,80 à 1,01)
	600 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	10	0,12 (0,10 à 0,15)	0,43 (0,35 à 0,52)	0,03 (0,02 à 0,04)
rifabutine	300 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	12	0,50 (0,45 à 0,55)	0,99 (0,85 à 1,15)	0,32 (0,28 à 0,35)
Antiviraux anti-VIH						
fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	7	0,95 (0,80 à 1,12)	0,80 (0,64 à 1,01)	0,94 (0,78 à 1,12)
lamivudine + fumarate de ténofovir disoproxil	Dose unique de lamivudine à 300 mg + dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg	Dose unique de 100 mg	15	0,96 (0,87 à 1,06)	0,97 (0,88 à 1,07)	0,94 (0,83 à 1,06)
Antiviraux utilisés pour traiter l'hépatite C						
elbasvir + grazoprévir	elbasvir à 50 mg 1 f.p.j. + grazoprévir à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	12	1,56 (1,45 à 1,68)	1,41 (1,25 à 1,58)	1,61 (1,45 à 1,79)

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique de la doravirine avec/sans médicament administré conjointement (aucun effet = 1,00)		
				ASC ^P	C _{max}	C _{24 h}
lédipasvir + sofosbuvir	Dose unique de lédipasvir à 90 mg + dose unique de sofosbuvir à 400 mg	Dose unique de 100 mg	14	1,15 (1,07 à 1,24)	1,11 (0,97 à 1,27)	1,24 (1,13 à 1,36)
Agents acidoréducteurs						
antiacide (hydroxyde d'aluminium et hydroxyde de magnésium en suspension orale)	Dose unique de 20 mL	Dose unique de 100 mg	14	1,01 (0,92 à 1,11)	0,86 (0,74 à 1,01)	1,03 (0,94 à 1,12)
pantoprazole	40 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	13	0,83 (0,76 à 0,91)	0,88 (0,76 à 1,01)	0,84 (0,77 à 0,92)
Analgésiques opioïdes						
méthadone	Dose individualisée de 20 à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	14	0,74 (0,61 à 0,90)	0,76 (0,63 à 0,91)	0,80 (0,63 à 1,03)

IC = intervalle de confiance; f.p.j. = fois par jour

^P ASC_{0-∞} pour la dose unique; ASC_{0-24 h} pour la prise une fois par jour.

Tableau 7 – Interactions médicamenteuses : variations des valeurs des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés conjointement avec la doravirine

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique du médicament administré avec/sans doravirine (aucun effet = 1,00)		
				ASC ^P	C _{max}	C _{24 h}
Substrat du CYP3A						
midazolam	Dose unique de 2 mg	120 mg 1 f.p.j.	7	0,82 (0,70 à 0,97)	1,02 (0,81 à 1,28)	-
Antiviraux anti-VIH						
lamivudine	Dose unique de lamivudine à 300 mg + dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg	Dose unique de 100 mg	15	0,94 (0,88 à 1,00)	0,92 (0,81 à 1,05)	-
fumarate de ténofovir disoproxil				1,11 (0,97 à 1,28)	1,17 (0,96 à 1,42)	-
Antiviraux utilisés pour traiter l'hépatite C						
elbasvir	elbasvir à 50 mg 1 f.p.j. + grazoprévir à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	12	0,96 (0,90 à 1,02)	0,96 (0,91 à 1,01)	0,96 (0,89 à 1,04)
grazoprévir				1,07 (0,94 à 1,23)	1,22 (1,01 à 1,47)	0,90 (0,83 à 0,96)
lédipasvir	Dose unique de lédipasvir à 90 mg + dose unique de sofosbuvir à 400 mg	Dose unique de 100 mg	14	0,92 (0,80 à 1,06)	0,91 (0,80 à 1,02)	-
sofosbuvir				1,04 (0,91 à 1,18)	0,89 (0,79 à 1,00)	-
GS-331007 ²				1,03 (0,98 à 1,09)	1,03 (0,97 à 1,09)	-

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique du médicament administré avec/sans doravirine (aucun effet = 1,00)		
				ASC ^p	C _{max}	C _{24 h}
Contraceptifs oraux						
éthinyloestradiol	dose unique d'éthinyloestradiol à 0,03 mg + de lévonorgestrel à 0,15 mg	100 mg 1 f.p.j.	19	0,98 (0,94 à 1,03)	0,83 (0,80 à 0,87)	-
lévonorgestrel				1,21 (1,14 à 1,28)	0,96 (0,88 à 1,05)	-
Statines						
atorvastatine	Dose unique de 20 mg	100 mg 1 f.p.j.	14	0,98 (0,90 à 1,06)	0,67 (0,52 à 0,85)	-
Antidiabétiques						
metformine	Dose unique de 1 000 mg	100 mg 1 f.p.j.	14	0,94 (0,88 à 1,00)	0,94 (0,86 à 1,03)	-
Analgésiques opioïdes						
méthadone (R-méthadone)	Dose individualisée de 20 à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	14	0,95 (0,90 à 1,01)	0,98 (0,93 à 1,03)	0,95 (0,88 à 1,03)
méthadone (S-méthadone)				0,98 (0,90 à 1,06)	0,97 (0,91 à 1,04)	0,97 (0,86 à 1,10)

IC = intervalle de confiance; f.p.j. = fois par jour.

^p ASC_{0-∞} pour la dose unique; ASC_{0-24 h} pour la prise une fois par jour.

² Le métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.

Lamivudine

Triméthoprim-sulfaméthoxazole : L'interaction avec le triméthoprim, un composant du co-trimoxazole, entraîne une augmentation de 40 % de l'ASC_∞ de la lamivudine à des doses thérapeutiques. Cette interaction n'exige aucune modification posologique sauf si le patient est aussi atteint d'insuffisance rénale.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies entre le ténofovir¹ et le médicament administré conjointement

Médicament administré conjointement	Dose du médicament administré conjointement	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ² (IC à 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
entécavir	1 mg 1 f.p.j. x 10 jours	28	N.D.	N.D.	N.D.
lédipasvir/ sofosbuvir ^{3,4}	90/400 1 f.p.j. x 10 jours	24	↑ 47 (↑ 37 à ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 à ↑ 57)
lédipasvir/ sofosbuvir ^{3,5}		23	↑ 64 (↑ 54 à ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 à ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 à ↑ 70)
lédipasvir/ sofosbuvir ⁶	90/400 1 f.p.j. x 10 jours	15	↑ 79 (↑ 56 à ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 à ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 à ↑ 197)
lédipasvir/ sofosbuvir ⁷		14	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 à ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 à ↑ 110)
lédipasvir/ sofosbuvir ⁸	90/400 1 f.p.j. x 10 jours	29	↑ 61 (↑ 51 à ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 à ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 à ↑ 126)
sofosbuvir/ velpatasvir ⁹	400/100 1 f.p.j.	24	↑ 55 (↑ 43 à ↑ 68)	↑ 30 (↑ 24 à ↑ 36)	↑ 39 (↑ 31 à ↑ 48)
sofosbuvir/ velpatasvir ¹⁰		29	↑ 55 (↑ 45 à ↑ 66)	↑ 39 (↑ 33 à ↑ 44)	↑ 52 (↑ 45 à ↑ 59)
sofosbuvir/ velpatasvir ¹¹		15	↑ 77 (↑ 53 à ↑ 104)	↑ 81 (↑ 68 à 94)	↑ 121 (↑ 100 à ↑ 143)

			% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ² (IC à 90 %)		
Médicament administré conjointement	Dose du médicament administré conjointement	N	C _{max}	ASC	C _{min}
sofosbuvir/ velpatasvir ¹²		24	↑ 44 (↑ 33 à ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 à ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 à ↑ 92)
sofosbuvir/ velpatasvir ¹³		24	↑ 36 (↑ 25 à ↑ 47)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 45 (↑ 39 à ↑ 51)
sofosbuvir/ velpatasvir ¹⁴		30	↑ 46 (↑ 39 à ↑ 54)	↑ 40 (↑ 34 à ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 à ↑ 79)

1. Les patients ont reçu le fumarate de ténofovir disoproxil à raison de 300 mg, une fois par jour.
2. ↑ = augmentation; N.D. = non disponible
3. Données issues de l'administration simultanée avec l'association lédirasvir/sofosbuvir. Les résultats de l'administration échelonnée (à 12 heures d'intervalle) étaient similaires.
4. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec l'association lédirasvir/sofosbuvir.
5. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec lédirasvir/sofosbuvir.
6. Étude menée avec l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association lédirasvir/sofosbuvir.
7. Étude menée avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association lédirasvir/sofosbuvir.
8. Étude menée avec l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + dolutégravir administrée conjointement avec l'association lédirasvir/sofosbuvir.
9. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
10. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec sofosbuvir/velpatasvir.
11. Étude menée avec l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
12. Étude menée avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
13. Étude menée avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
14. Administration de l'association raltégravir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.

Tableau 9 – Interactions médicament-médicament établies entre le médicament administré conjointement avec le fumarate de ténofovir disoproxil

			% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance ¹ (IC à 90 %)		
Médicament administré conjointement	Dose du médicament administré conjointement (mg)	N	C _{max}	ASC	C _{min}
entécavir	1 mg 1 f.p.j. x 10 jours	28	N.D.	↑ 13 (↑ 11 à ↑ 15)	N.D.
lédirasvir	lédirasvir/ sofosbuvir 90/400 1 f.p.j. x 10 jours ^{3,4}	24	↑ 68 (↑ 54 à ↑ 84)	↑ 96 (↑ 74 à ↑ 121)	↑ 118 (↑ 91 à ↑ 150)
sofosbuvir			↑ 1 (↓ 12 à ↑ 15)	↑ 11 (↑ 2 à ↑ 21)	P.C.
GS-331007 ²			↑ 17 (↑ 12 à ↑ 23)	↑ 31 (↑ 25 à ↑ 36)	↑ 42 (↑ 34 à ↑ 49)
lédirasvir	lédirasvir/ sofosbuvir 90/400 1 f.p.j. x 10 jours ^{3,5}	23	↑ 11 (↓ 1 à ↑ 24)	↑ 12 (0 à ↑ 25)	↑ 17 (↑ 4 à ↑ 31)
sofosbuvir			↓ 37 (↓ 48 à ↓ 25)	↓ 27 (↓ 35 à ↓ 18)	P.C.
GS-331007 ²			↑ 10 (↑ 4 à ↑ 16)	↑ 20 (↑ 16 à ↑ 24)	↑ 26 (↑ 20 à ↑ 32)
lédirasvir	lédirasvir/ sofosbuvir 90/400 1 f.p.j. x 10 jours ⁶	15	↓ 34 (↓ 41 à ↓ 25)	↓ 34 (↓ 41 à ↓ 25)	↓ 34 (↓ 43 à ↓ 24)
sofosbuvir			↑ 3 (↓ 13 à ↑ 23)	↓ 6 (↓ 19 à ↑ 10)	P.C.

Médicament administré conjointement	Dose du médicament administré conjointement (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance ¹ (IC à 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
GS-331007 ²			↓ 14 (↓ 24 à ↓ 4)	↓ 10 (↓ 17 à ↓ 3)	↑ 7 (↑ 2 à ↑ 13)
lédipasvir	lédipasvir/ sofosbuvir 90/400 1 f.p.j. x 10 jours ⁷	14	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)	↑ 8 (↑ 2 à ↑ 15)	↑ 16 (↑ 8 à ↑ 25)
sofosbuvir			↑ 5 (↓ 7 à ↑ 20)	↑ 10 (↑ 1 à ↑ 21)	P.C.
GS-331007 ²			↑ 6 (↑ 1 à ↑ 11)	↑ 15 (↑ 11 à ↑ 19)	↑ 18 (↑ 13 à ↑ 23)
sofosbuvir	400/100 1 f.p.j. ⁸	24	↑ 12 (↓ 3 à ↑ 29)	↑ 22 (↑ 12 à ↑ 33)	P.C.
GS-331007 ²			↑ 21 (↑ 12 à ↑ 29)	↑ 32 (↑ 27 à ↑ 36)	↑ 42 (↑ 37 à ↑ 49)
velpatasvir			↑ 55 (↑ 41 à ↑ 71)	↑ 142 (↑ 123 à ↑ 164)	↑ 301 (↑ 257 à ↑ 350)
sofosbuvir	400/100 1 f.p.j. ⁹	29	↓ 38 (↓ 46 à ↓ 29)	↓ 28 (↓ 34 à ↓ 20)	P.C.
GS-331007 ²			↑ 4 (↓ 1 à ↑ 8)	↑ 13 (↑ 8 à ↑ 18)	↑ 13 (↑ 6 à ↑ 19)
velpatasvir			↓ 24 (↓ 35 à ↓ 11)	↓ 16 (↓ 28 à ↓ 2)	↑ 1 (↓ 13 à ↑ 18)
sofosbuvir	400/100 1 f.p.j. ¹⁰	14	↑ 38 (↑ 14 à ↑ 67)	↓ 3 (↓ 17 à ↑ 14)	P.C.
GS-331007 ²			↓ 14 (↓ 20 à ↓ 7)	↓ 10 (↓ 15 à ↓ 4)	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)
velpatasvir			↓ 47 (↓ 57 à ↓ 36)	↓ 53 (↓ 61 à ↓ 43)	↓ 57 (↓ 64 à ↓ 48)
sofosbuvir	400/100 1 f.p.j. ¹¹	24	↑ 9 (↓ 5 à ↑ 25)	↑ 16 (↑ 9 à ↑ 24)	P.C.
GS-331007 ²			↓ 4 (↓ 10 à ↑ 1)	↑ 4 (0 à ↑ 7)	↑ 12 (↑ 7 à ↑ 17)
velpatasvir			↓ 4 (↓ 15 à ↑ 10)	↓ 1 (↓ 12 à ↑ 11)	↑ 2 (↓ 9 à ↑ 15)
sofosbuvir	400/100 1 f.p.j. ¹²	24	↑ 1 (↓ 15 à ↑ 19)	↑ 24 (↑ 13 à ↑ 37)	P.C.
GS-331007 ²			↑ 13 (↑ 7 à ↑ 18)	↑ 35 (↑ 30 à ↑ 40)	↑ 45 (↑ 38 à ↑ 52)
velpatasvir			↑ 5 (↓ 7 à ↑ 19)	↑ 19 (↑ 7 à ↑ 34)	↑ 37 (↑ 22 à ↑ 54)
sofosbuvir	400/100 1 f.p.j. ¹³	30	↑ 9 (↓ 3 à ↑ 23)	↑ 16 (↑ 7 à ↑ 25)	P.C.
GS-331007 ²			↓ 5 (↓ 9 à ↓ 2)	↑ 3 (0 à ↑ 6)	↑ 8 (↑ 4 à ↑ 13)
velpatasvir			↓ 3 (↓ 13 à ↑ 8)	↓ 2 (↓ 12 à ↑ 10)	↓ 3 (↓ 13 à ↑ 7)

1. ↑ = augmentation, ↓ = diminution, N.D. = non disponible, P.C. = pas calculé

2. Principal métabolite nucléosidique circulant du sofosbuvir.

3. Données issues de l'administration simultanée avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. Les résultats de l'administration échelonnée (à 12 heures d'intervalle) étaient similaires.

4. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec l'association lédipasvir/sofosbuvir.

5. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec lédipasvir/sofosbuvir.

6. Étude menée avec l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association lédipasvir/sofosbuvir.

7. Étude menée avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association lédipasvir/sofosbuvir.

8. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
9. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
10. Étude menée avec l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
11. Étude menée avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
12. Étude menée avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.
13. Comparaison fondée sur l'exposition lors de l'administration de l'association raltégravir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conjointement avec l'association sofosbuvir/velpatasvir.

9.3 Interactions médicament-aliment

L'administration d'un seul comprimé DELSTRIGO® avec un repas riche en matières grasses à des sujets en bonne santé a entraîné une augmentation de 26 % de la C_{24h} et de 10 % de l'ASC de la doravirine, alors que la C_{max} n'a pas été affectée de manière significative, comparativement à des patients à jeun. La C_{max} de la lamivudine a diminué de 19 % après un repas riche en matières grasses, alors que l'ASC n'a pas varié de manière significative. La C_{max} du ténofovir a diminué de 12 %, et son ASC a augmenté de 27 % après un repas riche en matières grasses. Ces différences pharmacocinétiques ne sont pas pertinentes sur le plan clinique.

DELSTRIGO® peut être pris avec ou sans aliments.

9.4 Interactions médicament- plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur puissant du CYP3A, peut diminuer de façon significative la concentration plasmatique de la doravirine, ce qui peut entraîner une perte de son effet thérapeutique et l'émergence possible d'une résistance.

L'administration concomitante de DELSTRIGO® et de millepertuis est contre-indiquée.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les constantes de laboratoire cliniques n'ont pas été établis.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

DELSTRIGO® est une association à dose fixe des antiviraux doravirine, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique](#)).

Doravirine : La doravirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1 dérivé de la pyridinone; elle bloque la réplication du VIH-1 par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du virus. La doravirine n'inhibe pas les polymérases α et β de l'ADN cellulaire humain, ni la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

Lamivudine : La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. À l'échelle intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée en son métabolite actif 5'-triphosphate, la lamivudine triphosphate (3TC-TP). Le principal mode d'action du 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse par l'interruption de la chaîne d'ADN après incorporation de l'analogue nucléotidique.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat naturel désoxyadénosine-5'-triphosphate et, après incorporation dans l'ADN, par l'interruption de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des polymérases α et β de l'ADN des mammifères, et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

10.2 Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

À une dose de 1 200 mg, qui correspond environ à quatre fois la concentration maximale observée à la suite de l'administration de la dose maximale approuvée, la doravirine ne prolonge pas l'intervalle QT de façon pertinente sur le plan clinique.

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration d'une seule dose d'un comprimé DELSTRIGO® à des sujets en bonne santé (N = 24) à jeun, les expositions à la doravirine, à la lamivudine et au ténofovir étaient comparables à celles obtenues après l'administration de doravirine en comprimés (100 mg) plus lamivudine en comprimés (300 mg) plus fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés (300 mg).

Doravirine : La pharmacocinétique de la doravirine a été étudiée chez des sujets en bonne santé et chez des sujets infectés par le VIH-1. La pharmacocinétique de la doravirine est comparable chez les sujets en bonne santé et chez ceux infectés par le VIH-1. L'état d'équilibre est généralement atteint le jour 2 de l'administration d'une dose monoquotidienne du médicament; les rapports d'accumulation sont de 1,2 à 1,4 pour l'ASC_{0-24 h}, la C_{max} et la C_{24 h}. La pharmacocinétique de la doravirine à l'état d'équilibre présentée ci-dessous, obtenue après l'administration d'une dose de 100 mg une fois par jour à des sujets infectés par le VIH-1, est fondée sur une analyse pharmacocinétique de population.

Paramètre MG [CV (%)]	ASC _{0-24 h} mcM • h	C _{max} mcM	C _{24 h} nM
Doravirine 100 mg une fois par jour	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)

MG : moyenne géométrique, CV (%) : coefficient de variation géométrique

Absorption : Après l'administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale est obtenue en l'espace de deux heures. La biodisponibilité absolue de la doravirine est d'environ 64 % du comprimé de 100 mg.

Distribution : Après l'administration d'une microdose par voie intraveineuse, le volume de distribution de la doravirine est de 60,5 L. Le pourcentage de liaison de la doravirine aux protéines plasmatiques est d'environ 76 %.

Métabolisme : D'après des données *in vitro*, la doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A.

Élimination : La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de la doravirine est d'environ 15 heures. La doravirine est principalement éliminée après une réaction métabolique oxydative. L'excrétion urinaire du médicament sous forme inchangée est mineure. L'excrétion biliaire du médicament sous forme inchangée n'est pas censée être significative.

Lamivudine : Après l'administration de plusieurs doses de lamivudine à 300 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était de 2,04 mcg/mL et l' ASC_{24h} moyenne était de 8,87 mcg·h/mL. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Environ 70 % de la dose intraveineuse de lamivudine est récupérée sous forme inchangée dans les urines. Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination moyenne observée allait de 5 à 7 heures. La clairance générale moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Après l'administration d'une seule dose de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale à des sujets 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 étaient de $0,30 \pm 0,09$ mcg/mL et de $2,29 \pm 0,69$ mcg·h/mL, respectivement. La biodisponibilité orale du ténofovir après l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil à des sujets à jeun est d'environ 25 %. Moins de 0,7 % du ténofovir se lie aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* dans l'intervalle de 0,01 à 25 mcg/mL. Environ 70 à 80 % de la dose intraveineuse de ténofovir est récupérée sous forme inchangée dans les urines dans les 72 heures suivant l'administration. Le ténofovir est éliminé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, avec une clairance rénale de $243,5 \pm 33,3$ mL/minute (moyenne \pm É.-T.) chez les adultes dont la clairance de la créatinine est supérieure à 80 mL/minute. Après l'administration d'une seule dose par voie orale, la demi-vie d'élimination terminale du ténofovir est d'environ 17 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique et les recommandations posologiques de DELSTRIGO® concernant les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Enfants](#)).

Personnes âgées : Les données peu nombreuses n'ont montré aucune différence importante sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique de la doravirine chez les sujets de 65 ans et plus, comparativement aux sujets de moins de 65 ans lors d'une étude de phase I ou d'une analyse pharmacocinétique de population. La pharmacocinétique de la lamivudine et celle du ténofovir n'ont pas été étudiées chez des sujets de plus de 65 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Personnes âgées](#)).

Sexe : Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été établie quant à la pharmacocinétique de la doravirine, de la lamivudine et du ténofovir entre les hommes et les femmes.

Origine ethnique :

Doravirine : Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été établie quant à la pharmacocinétique de la doravirine selon l'origine ethnique d'après une analyse pharmacocinétique de population sur la doravirine portant sur des sujets en bonne santé et des sujets infectés par le VIH-1.

Lamivudine : Aucune différence significative n'a été observée quant aux propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine chez les différentes races.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Il y avait un nombre insuffisant de groupes ethniques et raciaux différents des sujets de race blanche pour déterminer adéquatement les différences pharmacocinétiques possibles entre ces populations à la suite de l'administration du fumarate de ténofovir disoproxil.

Insuffisance hépatique :

Doravirine : La doravirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. On n'a noté aucune différence importante sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique de la doravirine lors d'une étude qui visait à comparer huit sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) avec huit sujets non atteints d'insuffisance hépatique. Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La doravirine n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique](#)].

Lamivudine : Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été établies chez des adultes atteints d'insuffisance hépatique. Les données obtenues quant à la lamivudine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave montrent que cette insuffisance n'affecte pas significativement la pharmacocinétique.

Fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique du ténofovir suivant l'administration d'une seule dose de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été étudiée chez des patients non infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas changé de façon considérable chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ne présentant pas d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Doravirine : L'excrétion rénale de la doravirine est mineure : environ 6 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Lors d'une étude visant à comparer huit sujets atteints d'insuffisance rénale grave avec huit sujets non atteints d'insuffisance rénale, l'exposition à une seule dose de doravirine était de 43 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave. D'après une analyse de la pharmacocinétique de population, la fonction rénale n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la doravirine. Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. La doravirine n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal, et n'a pas été étudiée chez des patients sous dialyse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale](#)).

Lamivudine : Les études menées sur la lamivudine montrent que la concentration plasmatique (ASC) est augmentée chez les patients atteints de dysfonction rénale due à une diminution de la clairance. Selon les données relatives à la lamivudine, DELSTRIGO® n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min.

Fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique du ténofovir a changé chez les sujets atteints d'insuffisance rénale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal, Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale](#)). Chez les sujets dont la clairance de la créatinine était < 50 mL/minute ou chez ceux atteints d'une maladie rénale au stade terminal nécessitant une dialyse, la C_{max} et l'ASC du ténofovir étaient plus élevées.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver DELSTRIGO® dans le flacon d'origine. Garder le flacon hermétiquement fermé afin de protéger les comprimés de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant du flacon.

Conserver DELSTRIGO® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

¹ Non commercialisés au Canada

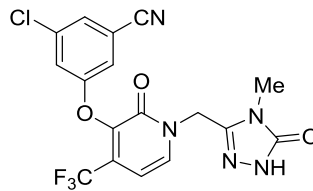
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Doravirine :

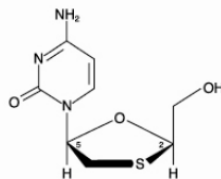
Nom propre :	doravirine
Nom chimique :	3-chloro-5-[[1-[(4,5-dihydro-4-méthyl-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-1,2-dihydro-2-oxo-4-(trifluorométhyl)-3-pyridinyl]oxy]benzonitrile
Formule moléculaire :	$C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$
Masse moléculaire :	425,75
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques : La doravirine est presque insoluble dans l'eau.

Lamivudine :

Nom propre :	lamivudine
Nom chimique :	(-)-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-cytosine
Formule moléculaire :	$C_8H_{11}N_3O_3S$
Masse moléculaire :	229,26
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques : La lamivudine est soluble dans l'eau.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

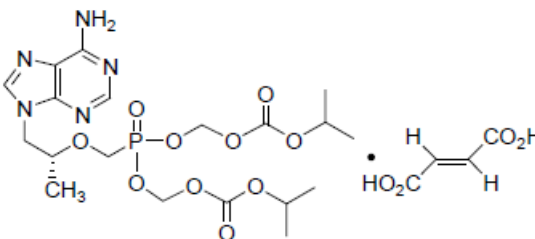
Nom propre : Fumarate de ténofovir disoproxil

Nom chimique : 9-[(R)-2-[[bis[[[(isopropoxycarbonyloxy)méthoxy] phosphinyl]-méthoxy]propyl]adénine fumarate (1:1)

Formule moléculaire : $C_{19}H_{30}N_5O_{10} \cdot P \cdot C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 635,52

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le fumarate de ténofovir disoproxil est légèrement soluble dans l'eau.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Le tableau 10 contient un résumé de l'étude au cours de laquelle l'efficacité et l'innocuité de DELSTRIGO® (doravirine/lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil) ont été évaluées.

Tableau 10 – Résumé des données démographiques issues d'études cliniques menées auprès de patients infectés par le VIH-1

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
P021 (DRIVE-AHEAD)	Étude internationale, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif, menée chez des patients n'ayant jamais été traités	DELSTRIGO® ou EFV/FTC/TDF Prise orale, une fois par jour, pendant 48 et 96 semaines	728	33,1 (18 à 70 ans)	Hommes : 616 Femmes : 112
P024 (DRIVE-SHIFT)	Étude internationale, multicentrique ouverte, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif, menée chez des patients présentant une suppression virologique	<u>Groupe de substitution immédiate (GSI) :</u> DELSTRIGO® Prise orale, une fois par jour, pendant 48 semaines	670	43,3 (21 à 71 ans)	Hommes : 566 Femmes : 104

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
		<p><u>Groupe de substitution retardée (GSR) :</u></p> <p>IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, ou EVG potentialisé par le cobicistat ou un INNTI, chacun administré avec deux INTI.</p> <p>Prise orale; dose et fréquence d'administration déterminées par le traitement initial de 24 semaines, puis passage à DELSTRIGO®</p> <p>Prise orale, une fois par jour, pendant 24 à 48 semaines</p>			

13.2 Résultats de l'étude

Patients n'ayant jamais été traités

Le tableau 11 résume les caractéristiques démographiques initiales des patients lors de l'étude DRIVE-AHEAD.

Tableau 11 – Caractéristiques démographiques initiales d'adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux et qui ont participé à l'étude DRIVE-AHEAD (semaine 48)

	DELSTRIGO® Une fois par jour (N = 364)	Comparateur Une fois par jour (N = 364)
Sexe, n (%)		
Hommes	305 (83,8)	311 (85,4)
Femmes	59 (16,2)	53 (14,6)
Race, n (%)		
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	10 (2,7)	6 (1,6)
Asiatique	59 (16,2)	65 (17,9)
Noire ou afro-américaine	67 (18,4)	68 (18,7)
Races multiples	51 (14,0)	55 (15,1)
Autochtone d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	-	-
Blanche	177 (48,6)	170 (46,7)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou latine	126 (34,6)	120 (33,0)
Autre qu'hispanique ou latine	236 (64,8)	238 (65,4)
Inconnue	2 (0,5)	6 (1,6)
Région, n (%)		
Afrique	37 (10,2)	27 (7,4)
Asie/Pacifique	59 (16,2)	62 (17,0)
Europe	88 (24,2)	94 (25,8)
Amérique latine	89 (24,5)	87 (23,9)
Amérique du Nord	91 (25,0)	94 (25,8)
Âge (années)		
18 à 64	362 (99,5)	362 (99,5)
≥ 65	2 (0,5)	2 (0,5)

	DELSTRIGO®	Comparateur
	Une fois par jour (N = 364)	Une fois par jour (N = 364)
Moyenne (É.-T.)	33,6 (10,5)	32,7 (9,9)
Médiane (min., max.)	32,0 (18 à 70)	30,0 (18 à 69)
Nombre initial de cellules T CD4+ (cellules/mm³)		
N [†]	364	364
Moyenne (É.-T.)	434,9 (217,9)	415,5 (210,6)
Médiane (min., max.)	413,5 (19 à 1 399)	388,0 (19 à 1 452)
Nombre initial de cellules T CD4+, n (%)		
≤ 50 cellules/mm ³	9 (2,5)	10 (2,7)
> 50 cellules/mm ³ et ≤ 200 cellules/mm ³	35 (9,6)	35 (9,9)
> 200 cellules/mm ³	320 (87,9)	318 (87,4)
Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 (log₁₀ copies/mL) au début de l'étude		
N [†]	364	364
Moyenne (É.-T.)	4,4 (0,7)	4,4 (0,7)
Médiane (min., max.)	4,4 (2,4 à 6,1)	4,5 (2,6 à 6,4)
Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 (copies/mL) au début de l'étude		
N [†]	364	364
Moyenne géométrique	23 760,4	29 087,1
Médiane (min., max.)	22 438,5 (259 à 1 268 560)	25 467,5 (403 à 2 692 740)
Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 au début de l'étude, n (%)		
≤ 100 000 copies/mL	291 (79,9)	282 (77,5)
> 100 000 copies/mL	73 (20,1)	82 (22,5)
Antécédents de manifestation du SIDA, n (%)		
Oui	46 (12,6)	53 (14,6)
Non	318 (87,4)	311 (85,4)
Strate, n (%)		
Taux d'ARN du VIH ≤ 100 000 lors de la sélection	275 (75,5)	274 (75,3)
Taux d'ARN du VIH > 100 000 lors de la sélection	89 (24,5)	90 (24,7)
Porteur du virus de l'hépatite B et/ou C	19 (5,2)	18 (4,9)
Non porteur des virus de l'hépatite B et C	345 (94,8)	346 (95,1)
Dépistage de l'hépatite au début de l'étude^{††}		
Porteur du virus de l'hépatite B et/ou C	11 (3,0)	9 (2,5)
Porteur du virus de l'hépatite B seulement	9 (2,5)	8 (2,2)
Porteur du virus de l'hépatite C seulement	2 (0,5)	1 (0,3)
Sous-type viral, n (%)		
Sous-type B	232 (63,7)	253 (69,5)
Sous-type non-B	130 (35,7)	111 (30,5)
Données manquantes	2 (0,5)	0 (0,0)

[†] Les patients pour qui certaines données manquaient ont été exclus de l'analyse.

^{††} Test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou résultats positifs pour l'ARN du virus de l'hépatite C au test quantitatif d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour la recherche du virus de l'hépatite C.

N = Nombre de sujets répartis au hasard et traités dans chaque groupe de traitement.

n (%) = Nombre (pourcentage) de sujets dans chaque sous-catégorie.

Vingt et un (21) patients classés au départ comme porteurs du virus de l'hépatite B et/ou C ont par la suite été déclarés non porteurs de ces virus sur la base d'analyses de laboratoire. Quatre (4) patients classés au départ comme non porteurs du virus de l'hépatite B et C ont par la suite été déclarés porteurs du virus de l'hépatite B et/ou C sur la base d'analyses de laboratoire.

L'efficacité de DELSTRIGO® chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux a été évaluée à la 48^e semaine lors d'une étude internationale de phase III, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif (DRIVE-AHEAD [Protocole 021]).

Lors de l'étude DRIVE-AHEAD, 728 sujets ont été répartis au hasard et ont reçu au moins une dose de DELSTRIGO® ou de l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) une fois par jour. Au début de l'étude, l'âge médian des sujets était de 31 ans (tranche de 18 à 70 ans), 85 % des sujets étaient de sexe masculin, 52 % étaient de race autre que blanche, 3 % présentaient une hépatite B ou C concomitante, 14 % présentaient des antécédents de manifestation du sida, 21 % présentaient un taux d'ARN du VIH-1 de > 100 000 copies/mL, 12 % présentaient un nombre initial de cellules T CD4 de < 200 cellules/mm³. Ces caractéristiques étaient semblables entre les groupes de traitement.

À la semaine 96, DELSTRIGO® s'est révélé aussi efficace que l'association EFV/FTC/TDF pour ce qui est de la proportion de participants ayant atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, selon l'analyse sommaire de la Food and Drug Administration (FDA); ce constat appuie la non-infériorité de DELSTRIGO® par rapport à l'association EFV/FTC/TDF établie antérieurement à la semaine 48. Plus précisément, 77,5 % et 73,6 % des participants du groupe DELSTRIGO® et du groupe EFV/FTC/TDF, respectivement, ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL; l'écart entre les traitements était estimé à 3,8 % (IC à 95 % : -2,4 à 10,0).

Le tableau 12 présente les résultats à 48 semaines de l'étude DRIVE-AHEAD.

DELSTRIGO® a montré une efficacité constante, quels que soient les caractéristiques démographiques et les facteurs pronostiques initiaux, y compris le sexe, la race, l'origine ethnique, le taux d'ARN du VIH-1 au début de l'étude (\leq 100 000 ou > 100 000 copies/mL), le nombre de cellules T CD4+ et les sous-types viraux. Les nombres moyens de cellules T CD4+ dans les groupes DELSTRIGO® et EFV/FTC/TDF ont augmenté de 198 et de 188 cellules/mm³, respectivement, par rapport au début de l'étude.

Tableau 12 – Résultats virologiques chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux et qui ont participé à l'étude DRIVE-AHEAD (semaine 48)

Résultats	DRIVE-AHEAD	
	DELSTRIGO®	Comparateur
	Une fois par jour	Une fois par jour
	N = 364	N = 364
	n (%)	n (%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	307 (84 %)	294 (81 %)
Différences entre les traitements (IC à 95 %) ^b	3,5 % (-2,0 % à 9,0 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL[†]	39 (11 %)	37 (10 %)
Aucune donnée virologique dans la fenêtre temporelle de la semaine 48	18 (5 %)	33 (9 %)
Raisons		
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès [‡]	9 (2 %)	24 (7 %)
Abandon de l'étude pour d'autres raisons [§]	9 (2 %)	8 (2 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	0 (0 %)	1 (< 1 %)
Proportion (%) de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 est < 50 copies/mL à la semaine 48, selon la catégorie de caractéristiques démographiques initiales		
	n/N (%)	n/N (%)
Sexe		
Hommes	257/305 (84 %)	250/311 (80 %)
Femmes	50/59 (85 %)	44/53 (83 %)
Race		
Blanche	149/177 (84 %)	138/170 (81 %)
Race autre que blanche	158/187 (84 %)	156/194 (80 %)

Résultats	DRIVE-AHEAD	
	DELSTRIGO®	Comparateur
	Une fois par jour	Une fois par jour
	N = 364	N = 364
	n (%)	n (%)
Origine ethnique		
Hispanique ou latine	105/126 (83 %)	101/120 (84 %)
Autre qu'hispanique ou latine	200/236 (85 %)	189/238 (79 %)
Taux d'ARN du VIH-1 (copies/mL) au début de l'étude		
≤ 100 000 copies/mL	251/291 (86 %)	235/282 (83 %)
> 100 000 copies/mL	56/73 (77 %)	59/82 (72 %)
Nombre de cellules T CD4+ (cellules/mm³)		
≤ 200 cellules/mm ³	29/44 (66 %)	36/46 (78 %)
> 200 cellules/mm ³	278/320 (87 %)	258/318 (81 %)
Sous-type viral[†]		
Sous-type B	195/232 (84 %)	202/253 (80 %)
Sous-type non-B	110/130 (85 %)	92/111 (83 %)
[†] Le sous-type viral était non disponible pour deux des sujets.		

^p Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements ont été calculés avec la méthode de Mantel-Haenszel (analyse stratifiée).

[†] Comprend les patients qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude ou qui ont abandonné l'étude avant la semaine 48 en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité; ainsi que les patients ayant un taux d'ARN du VIH-1 égal ou supérieur à 50 copies/mL dans la période autour de la semaine 48 (période allant du jour 295 au jour 378).

[‡] Comprend les patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (EI) ou de décès, s'il en résultait une absence de données virologiques durant la fenêtre temporelle de la semaine 48.

[§] Les autres raisons comprennent : patient perdu de vue pendant le suivi, non-observance du traitement (médicament à l'étude), décision du médecin, grossesse, dérogation au protocole, anomalies aux tests de dépistage, patient ayant retiré son consentement.

Patients en suppression virologique

Le tableau 13 résume les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients lors de l'étude DRIVE-SHIFT.

Tableau 13 – Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets infectés par le VIH-1 en suppression virologique lors de l'étude DRIVE-SHIFT

	DELSTRIGO® (GSI)	Traitement initial (GSR)
	Une fois par jour (N = 447)	(N = 223)
Sexe, n (%)		
Hommes	372 (83,2)	194 (87,0)
Femmes	75 (16,8)	29 (13,0)
Race, n (%)		
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	5 (1,1)	2 (0,9)
Asiatique	17 (3,8)	8 (3,6)
Noire ou afro-américaine	56 (12,5)	34 (15,2)
Races multiples	24 (5,4)	11 (4,9)
Autochtone d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	1 (0,2)	0 (0,0)
Blanche	344 (77,0)	168 (75,3)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou latine	99 (22,1)	45 (20,2)
Autre qu'hispanique ou latine	341 (76,3)	175 (78,5)
Inconnue	7 (1,6)	3 (1,3)
Région, n (%)		
Asie/Pacifique	19 (4,3)	12 (5,4)
Europe	268 (60,0)	137 (61,4)

	DELSTRIGO® (GSI)	Traitement initial (GSR)
	Une fois par jour (N = 447)	(N = 223)
Amérique latine	49 (11,0)	24 (10,8)
Amérique du Nord	111 (24,8)	50 (22,4)
Âge (années)		
18 à 64	438 (98,0)	214 (96,0)
≥ 65	9 (2,0)	9 (4,0)
Moyenne (É.-T.)	43,1 (10,1)	43,7 (10,6)
Médiane (min., max.)	43,0 (21 à 71)	42,0 (22 à 71)
Nombre initial de cellules T CD4+ (cellules/mm³)		
N†	439	220
Moyenne (É.-T.)	664,9 (295,3)	649,9 (279,2)
Médiane (min., max.)	633,0 (82 à 1 928)	624,5 (140 à 1 687)
Nombre initial de cellules T CD4+, n (%)		
< 200 cellules/mm ³	13 (2,9)	4 (1,8)
≥ 200 cellules/mm ³	426 (95,3)	216 (96,9)
Données manquantes	8 (1,8)	3 (1,3)
Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 au début de l'étude, n (%)		
< 50 copies/mL	436 (97,5)	222 (99,6)
< 40 copies/mL	436 (97,5)	220 (98,7)
≥ 40 copies/mL	11 (2,5)	3 (1,3)
≥ 50 copies/mL	11 (2,5)	1 (0,4)
Antécédents de manifestation du SIDA, n (%)		
Oui	80 (17,9)	35 (15,7)
Non	367 (82,1)	188 (84,3)
Strate, n (%)		
IP potentialisé par le ritonavir	312 (69,8)	155 (69,5)
Traitement hypolipidémiant	31 (6,9)	12 (5,4)
Traitement autre qu'hypolipidémiant	281 (62,9)	143 (64,1)
IP potentialisé par le cobicistat	4 (0,9)	2 (0,9)
Elvitégravir ou INNTI potentialisé par le cobicistat	131 (29,3)	66 (29,6)
Durée du TAR avant l'admission à l'étude (%)		
< 1 an	26 (5,8)	12 (5,4)
≥ 1 an	421 (94,2)	211 (94,6)
Durée du TAR avant l'admission à l'étude (mois)		
N†	447	223
Moyenne (É.-T.)	56,6 (38,4)	58,6 (37,0)
Médiane (min., max.)	48,4 (6,9 à 264,9)	50,5 (7,2 à 181,1)
Dépistage de l'hépatite au début de l'étude††		
Porteur du virus de l'hépatite B et/ou C	14 (3,1)	9 (4,0)
Porteur du virus de l'hépatite B seulement	12 (2,7)	7 (3,1)
Porteur du virus de l'hépatite C seulement	2 (0,4)	2 (0,9)
Antécédents de mutations sélectionnées associées aux INNTI chez les sujets traités par un protocole de traitement contenant un IP ou un ITBI		
N	340 (76,1)	168 (75,3)
K103N, Y181C et/ou G190A	11 (2,5)	13 (5,8)

† Les patients pour qui certaines données manquaient ont été exclus de l'analyse.

†† Test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou résultats positifs pour l'ARN du virus de l'hépatite C au test quantitatif d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour la recherche du virus de l'hépatite C.

Traitement initial = IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, ou elvitégravir potentialisé par le cobicistat ou un INNTI, chacun administré avec deux INTI.

Remarque : Les participants du GSR ont continué à recevoir leur traitement initial jusqu'au moment de passer à DELSTRIGO® administré une fois par jour, soit à la semaine 24 de l'étude.

N = Nombre de sujets répartis au hasard et traités dans chaque groupe de traitement.

n (%) = Nombre (pourcentage) de sujets dans chaque sous-catégorie.

GSI = groupe de substitution immédiate, GSR = groupe de substitution retardée, ITBI = Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

Adultes présentant une suppression virologique

L'efficacité du passage à DELSTRIGO® par rapport au maintien au traitement initial consistant en l'administration de deux INTI avec un IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, ou avec de l'élvitégravir potentialisé par le cobicistat ou un INNTI, a été évaluée dans le cadre de l'étude ouverte et avec répartition aléatoire DRIVE-SHIFT menée auprès d'adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique. Les patients devaient présenter une suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avec leur traitement initial avant leur admission à l'étude, et n'avoir aucun antécédent d'échec virologique. Les participants à cette étude ont été répartis au hasard en deux groupes : passage à DELSTRIGO® au début de l'étude (n = 447, GSI) ou poursuite de leur traitement initial jusqu'à la semaine 24, moment où ils sont passés à DELSTRIGO® (n = 223, GSR).

Dans le cadre de l'étude DRIVE-SHIFT, le passage immédiat à DELSTRIGO® s'est révélé non inférieur à la semaine 48, comparativement à la poursuite du traitement initial à la semaine 24, comme en témoigne la proportion (%) de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 est < 50 copies/mL. Ces résultats correspondent à ceux observés lors de la comparaison effectuée à la semaine 24 de l'étude dans chacun des groupes de traitement. Les résultats thérapeutiques sont présentés au tableau 14.

Tableau 14 – Résultats virologiques obtenus dans le cadre de l'étude DRIVE-SHIFT chez des sujets infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique qui sont passés à DELSTRIGO®

Résultats	DELSTRIGO® (GSI) Une fois par jour Semaine 48	Traitement initial (GSR) Semaine 24
	N = 447	N = 223
	n (%)	n (%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	406 (91 %)	211 (95 %)
GSI-GSR, différences entre les traitements (IC à 95 %)**	3,8 % (-7,9 % à 0,3 %)**	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL†	7 (2 %)	4 (2 %)
Aucune donnée virologique dans la fenêtre temporelle	34 (8 %)	8 (4 %)
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès‡	14 (3 %)	0 (0 %)
Abandon de l'étude pour d'autres raisons§	20 (4 %)	8 (4 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	0 (0 %)	0 (0 %)
Proportion (%) de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 était < 50 copies/mL à la semaine 48, selon la catégorie de caractéristiques démographiques initiales		
	n/N (%)	n/N (%)
Sexe		
Hommes	338/372 (91 %)	182/194 (94 %)
Femmes	68/75 (91 %)	29/29 (100 %)
Race		
Blanche	310/344 (90 %)	160/168 (95 %)
Race autre que blanche	96/103 (93 %)	51/55 (93 %)
Origine ethnique		
Hispanique ou latine	87/99 (88 %)	41/45 (91 %)
Autre qu'hispanique ou que latine	312/341 (91 %)	167/175 (95 %)
Nombre de cellules T CD4+ (cellules/mm³)		
< 200 cellules/mm ³	11/13 (85 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellules/mm ³	388/426 (91 %)	205/216 (95 %)

** Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements ont été calculés avec la méthode de Mantel-Haenszel (analyse stratifiée).

† Comprend les patients qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude ou qui ont abandonné l'étude avant la semaine 48 dans le GSI ou avant la semaine la semaine 24 dans le GSR en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité; ainsi que les patients ayant un taux d'ARN du VIH-1 égal ou supérieur à 50 copies/mL durant la fenêtre temporelle de la semaine 48 dans le GSI et durant la fenêtre temporelle de la semaine 24 dans le GSR.

‡ Comprend les patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (EI) ou de décès, s'il en résultait une absence de données virologiques durant la fenêtre temporelle de la semaine 48.

§ Les autres raisons comprennent : patient perdu de vue pendant le suivi, non-observance du traitement (médicament à l'étude), décision du médecin, dérogation au protocole, patient ayant retiré son consentement.

Traitement initial = IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat (en particulier l'atazanavir, le darunavir ou le lopinavir), ou elvitégravir potentialisé par le cobicistat ou un INNTI (en particulier l'éfavirenz, la névirapine ou la rilpivirine), chacun administré avec deux INTI.

14 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Doravirine : La CE_{50} de la doravirine contre les souches sauvages du VIH-1 utilisées en laboratoire était de $12,0 \pm 4,4$ nM lors des tests effectués en présence de sérum humain normal (SHN) à 100 % avec des cellules rapporteuses MT4-GFP. La doravirine a montré une activité antivirale contre une vaste gamme d'isolats primaires du VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) avec des CE_{50} allant de 1,2 nM à 10,0 nM. L'activité antivirale de la doravirine n'était pas antagoniste lorsqu'elle était associée à la lamivudine et au fumarate de ténofovir disoproxil.

Lamivudine : L'activité antivirale de la lamivudine contre le VIH-1 a été évaluée dans plusieurs lignées cellulaires, y compris des monocytes et des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP). Les valeurs de CI_{50} étaient comprises entre 0,003 mcM et 2 mcM (1 mcM = 0,23 mcg/mL). Les valeurs de CI_{50} de la lamivudine utilisée dans le traitement des différents sous-types (A à G) du VIH-1 étaient comprises entre 0,001 et 0,120 mcM, et entre 0,002 et 0,041 mcM dans les CMSP pour le traitement du VIH-2. La ribavirine (50 mcM) 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.

La 3TC-TP est un faible inhibiteur des polymérases α , β et γ de l'ADN des mammifères et a révélé une affinité avec les polymérases de l'ADN de la cellule hôte significativement inférieure.

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

Résistance

En culture cellulaire

Doravirine : Des souches virales résistantes à la doravirine ont été sélectionnées en culture cellulaire, en commençant par le VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types variés, et le VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés émergentes observées dans la transcriptase inverse comprenaient : V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L et Y318F.

Lamivudine : Les variantes du VIH-1 résistantes à la lamivudine ont été sélectionnées en culture cellulaire et chez des sujets traités avec la lamivudine. L'analyse génotypique a montré que la résistance était due à la substitution d'un acide aminé précis dans la transcriptase inverse du VIH-1 au codon 184, remplaçant la méthionine par l'isoleucine ou la valine (M184V/I).

Fumarate de ténofovir disoproxil : Les isolats du VIH-1 sélectionnés par le ténofovir exprimaient une substitution K65R dans la transcriptase inverse du VIH-1 et ont montré une réduction de 2 à 4 fois de la sensibilité au ténofovir. De plus, la substitution K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir et a entraîné une sensibilité réduite de faible niveau à l'abacavir, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovir.

Dans les études cliniques

Adultes n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral

Doravirine : Dans le groupe traité avec la doravirine lors de l'étude menée chez des sujets n'ayant jamais été traités (DRIVE-AHEAD n = 364), à la 48^e semaine, des substitutions émergentes conférant une résistance à la doravirine ont été observées chez 6 des 20 sujets du sous-groupe d'analyse de la résistance (sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 était supérieur à 400 copies/mL au moment de l'échec virologique ou de l'abandon précoce de l'étude, et pour lesquels des données sur la résistance étaient disponibles). Dans le groupe doravirine de l'étude DRIVE-AHEAD, entre les semaines 48 et 96, aucun participant n'affichait de résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine. Dans le groupe EFV/FTC/TDF de l'étude DRIVE-AHEAD (n = 364), à la 48^e semaine, des substitutions émergentes conférant une résistance à l'éfavirenz ont été observées chez 12 des 20 sujets du sous-groupe d'analyse de la résistance. Enfin, dans l'étude DRIVE-AHEAD, entre les semaines 48 et 96, des substitutions émergentes conférant une résistance à l'éfavirenz ont été observées chez trois autres sujets du groupe EFV/FTC/TDF.

Les substitutions émergentes d'acides aminés de la transcriptase inverse qui confèrent une résistance à la doravirine comprenaient au moins l'une des suivantes : A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R et Y318Y/F.

Lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil : Dans une analyse regroupée concernant des sujets n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, traités avec la doravirine, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil, le génotypage portait sur des isolats plasmatiques du VIH-1 provenant de tous les sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 était supérieur à 400 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé ou au moment de l'abandon précoce du médicament à l'étude. Une résistance génotypique est apparue chez sept sujets évaluable traités avec DELSTRIGO[®] jusqu'à la semaine 48. Les substitutions associées à une résistance qui sont apparues dans la transcriptase inverse étaient : M41L (n = 1), K65R (n = 2) et M184V/I (n = 4). Entre les semaines 48 et 96, une résistance génotypique à la lamivudine et au ténofovir est apparue chez deux sujets du groupe DELSTRIGO[®]; les substitutions émergentes associées à de la résistance étaient V118I (n = 1) et A62A/V (n = 1). Entre les semaines 48 et 96, une résistance génotypique à l'emtricitabine ou au ténofovir est apparue chez un sujet du groupe EFV/FTC/TDF; la substitution émergente associée à de la résistance chez ce participant à l'étude était V118I.

Dans l'étude DRIVE-AHEAD, aucun autre sujet du groupe doravirine n'a acquis de résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine, à la lamivudine ou au TDF entre les semaines 48 et 96.

Adultes présentant une suppression virologique

Dans l'étude clinique DRIVE-SHIFT, aucun sujet n'a acquis de résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine, à la lamivudine ou au TDF pendant le traitement avec DELSTRIGO®, que ce soit dans le groupe de substitution immédiate (n = 447) ou retardée (n = 209). On a noté la présence d'une mutation RT M184M/I et l'acquisition d'une résistance phénotypique à la lamivudine et à l'emtricitabine chez un sujet qui a poursuivi son traitement initial. Aucun des 24 participants (11 dans le GSI [jour 1], 13 dans le GSR [semaine 24]) affichant des mutations associées aux INNTI au début de l'étude (RT K103N, G190A ou Y181C) n'a connu d'échec virologique après 48 semaines ou à l'abandon du traitement.

Résistance croisée

Aucune résistance croisée significative n'a été montrée entre les variantes du VIH-1 résistantes à la doravirine et celles résistantes à la lamivudine/l'emtricitabine ou au ténofovir ni entre les variantes du virus résistantes à la lamivudine ou au ténofovir et celles résistantes à la doravirine.

Doravirine : Les souches du VIH-1 utilisées en laboratoire qui renferment les mutations souvent associées aux INNTI (substitutions K103N, Y181C ou K103N/Y181C dans la transcriptase inverse) affichent une sensibilité de moins de trois fois inférieure à la doravirine par rapport au virus de type sauvage. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, la doravirine a pu supprimer la réplication des mutants portant les substitutions K103N, Y181C, G190A et E138K associées à une résistance aux INNTI.

Un groupe de 96 isolats cliniques divers renfermant les substitutions associées aux INNTI a été soumis à un test de sensibilité à la doravirine. Les isolats ayant montré une sensibilité à la doravirine inférieure (plus de 100 fois moins élevée) potentiellement significative sur le plan clinique renfermaient les substitutions suivantes : Y188L, seule ou associée aux substitutions K103N ou V106I; V106A associée aux substitutions G190A et F227L; et E138K, associée aux substitutions Y181C et M230L.

Au cours d'études de phase III, les substitutions d'acides aminés suivantes ont été observées dans les isolats cliniques obtenus de patients ayant connu un échec thérapeutique et pour lesquels nous disposons de données relatives à une résistance génotypique et phénotypique : Y188L seule, F227C en association avec A98G, A98G/V106I/H221Y, V106I, V106I/H221Y ou V106M; et V106A en association avec P225H et Y318F. Les isolats cliniques renfermant ces substitutions ont montré une sensibilité plus de 100 fois inférieure à la doravirine.

Les substitutions conférant une résistance à la doravirine apparues en cours de traitement peuvent entraîner une résistance croisée à l'éfavirenz, à la rilpivirine, à la névirapine et à l'étravirine. Parmi les six sujets qui ont connu un échec virologique et qui ont acquis une résistance phénotypique à la doravirine, tous avaient une résistance phénotypique à l'EFV et à la névirapine, quatre avaient une résistance phénotypique à la rilpivirine et trois avaient une résistance partielle à l'étravirine d'après l'épreuve PhenoSense® de Monogram Biosciences.

Lamivudine : Une résistance croisée a été observée entre les INTI. La substitution M184I/V entraînant une résistance à la lamivudine confère une résistance à l'emtricitabine. Les mutants du VIH-1 résistants à la lamivudine affichaient aussi une résistance croisée à la didanosine (ddI). Chez certains sujets traités avec la zidovudine plus la didanosine, des isolats résistants à plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse sont apparus, ce qui comprend la lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Une résistance croisée a été observée entre les INTI. La substitution K65R dans la transcriptase inverse du VIH-1, sélectionnée par le ténofovir, est aussi sélectionnée chez certains patients infectés par le VIH-1 traités avec l'abacavir ou la didanosine. Les isolats du VIH-1 présentant la substitution K65R ont également montré une sensibilité réduite à l'emtricitabine et à la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces INTI peut aussi survenir chez les patients dont le virus comporte la substitution K65R. La substitution K70E sélectionnée cliniquement par le fumarate de ténofovir disoproxil entraîne une baisse de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovir. Les isolats du VIH-1 de patients (N = 20) dont le virus exprimait une moyenne de trois substitutions d'acides aminés de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont montré une baisse de 3,1 fois de la sensibilité au ténofovir. Les sujets dont le virus exprimait une substitution L74V de la transcriptase inverse sans substitution associée à une résistance à la zidovudine (N = 8) ont présenté une réponse inférieure au fumarate de ténofovir disoproxil. Des données limitées sont disponibles sur les patients dont le virus exprimait une substitution Y115F (N = 3), une substitution Q151M (N = 2) ou une insertion T69 (N = 4) dans la transcriptase inverse du VIH-1, lesquels ont tous présenté une réponse inférieure lors des études cliniques.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Fumarate de ténofovir disoproxil : Après l'administration de doses uniques, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat était de 1 500 mg/kg. Après l'administration de doses uniques chez le chien (jusqu'à 270 mg/kg), la caryomégalie légère des tubules rénaux et/ou une basophilie étaient les seuls effets observés. L'évaluation des effets d'une seule dose sur la fonction rénale a montré une hausse de l'excrétion des électrolytes urinaires et du volume urinaire chez des rats ayant reçu 500 mg/kg de fumarate de ténofovir disoproxil; aucun effet n'a été observé à 50 mg/kg. Lorsque des rats ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil (0, 50 ou 500 mg/kg) dans le but d'évaluer les effets du médicament sur le transit gastro-intestinal d'un repas à base de charbon, la vidange gastrique diminuait lorsque la dose était de 500 mg/kg/jour, mais aucun effet n'a été observé à 50 mg/kg/jour.

Toxicité chronique

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le ténofovir et le fumarate de ténofovir disoproxil administrés lors d'études toxicologiques sur des rats, des chiens et des singes à des niveaux d'exposition (d'après les ASC) supérieurs ou égaux à six fois les niveaux observés chez l'humain, ont entraîné une toxicité osseuse. Chez les singes, l'ostéomalacie a été l'effet toxique osseux diagnostiqué. L'ostéomalacie observée chez le singe s'est révélée réversible après la réduction de la dose ou l'arrêt du ténofovir. Chez les rats et les chiens, la toxicité osseuse s'est manifestée par une diminution de la densité minérale osseuse. Le ou les mécanismes sous-jacents à la toxicité osseuse sont inconnus.

Des signes de toxicité rénale ont été notés chez les quatre espèces animales testées. Des hausses de la créatinine sérique, de l'azote uréique sanguin (BUN), de la glycosurie, de la protéinurie, de la phosphaturie et/ou de la calciurie, ainsi que des baisses du taux de phosphate sérique ont été observées à divers degrés chez ces animaux. Ces effets toxiques ont été observés à des niveaux d'exposition (d'après les ASC) de 2 à 20 fois supérieurs à ceux observés chez l'humain. Le lien entre les anomalies rénales, en particulier la phosphaturie, et la toxicité osseuse est inconnu.

Carcinogénèse

Doravirine : Des études de cancérogénicité portant sur l'administration de la doravirine par voie orale à long terme ont été menées chez des souris transgéniques rasH2 (6 mois, six fois le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain) et des rats (2 ans, sept fois le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain); elles n'ont montré aucun signe de pouvoir carcinogène.

Lamivudine : Des études de cancérogénicité portant sur l'administration de la lamivudine à long terme ont été menées chez des souris et des rats; elles n'ont montré aucun signe de pouvoir carcinogène à des niveaux d'exposition jusqu'à 12 fois (souris) et 57 fois (rats) le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des études de cancérogénicité portant sur l'administration du fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale à long terme ont été menées chez des souris et des rats à des niveaux d'exposition jusqu'à environ 10 fois (souris) et 4 fois (rats) le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain. À la dose élevée administrée aux souris femelles, la fréquence des adénomes hépatiques était plus élevée aux niveaux d'exposition équivalant à 10 fois l'exposition chez l'humain. Chez le rat, l'étude n'a pas révélé d'effets cancérogènes à des niveaux d'exposition jusqu'à quatre fois supérieurs à celui des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain.

Génotoxicité

Doravirine : La doravirine ne s'est pas révélée génotoxique lors d'une batterie d'épreuves *in vitro* ou *in vivo*, y compris les épreuves de la mutagenèse microbienne, de l'aberration chromosomique dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois, et l'épreuve du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Lamivudine : La lamivudine s'est révélée mutagène lors d'une épreuve réalisée sur des lymphomes de souris L5178Y; elle s'est révélée clastogène lors d'un dosage cytogénétique utilisant des lymphocytes humains en culture. La lamivudine ne s'est pas révélée mutagène lors d'une épreuve de mutagenèse microbienne ni lors d'une épreuve de transformation cellulaire *in vitro*, d'une épreuve du micronoyau chez le rat, d'une épreuve cytogénétique de moelle osseuse chez le rat et d'une épreuve de synthèse imprévue de l'ADN dans des cellules hépatiques de rat.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil s'est révélé mutagène lors d'une épreuve réalisée sur des lymphomes de souris *in vitro*; il ne s'est pas révélé mutagène lors d'une épreuve de mutagenèse bactérienne *in vitro* (test d'Ames). Lors d'une épreuve du micronoyau *in vivo* chez la souris, le fumarate de ténofovir disoproxil ne s'est pas révélé mutagène lorsqu'il a été administré à des souris mâles.

Fertilité

Reproduction

Doravirine : La doravirine n'a eu aucun effet sur la fécondité, la capacité d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce à des taux d'exposition générale qui étaient environ sept fois plus élevés que le niveau d'exposition à la dose recommandée chez l'humain.

Lamivudine : La lamivudine n'a pas affecté la fécondité masculine ou féminine chez des rats ayant reçu des doses associées à des niveaux d'exposition d'environ 112 fois plus élevés que les niveaux d'exposition chez les humains à la dose recommandée chez l'humain.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Aucun effet sur la fécondité, la capacité d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil a été administré à des rats mâles (à une dose équivalant à 10 fois la dose recommandée chez l'humain, si l'on compare les surfaces corporelles) pendant 28 jours avant l'accouplement, et à des rates pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation. On a toutefois observé une altération du cycle œstral chez les rates.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT



comprimés de doravirine, de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DELSTRIGO® (doravirine, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil)** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DELSTRIGO®**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les personnes qui sont infectées par le VIH-1 :**

Si vous êtes infecté à la fois par le VIH et le virus de l'hépatite B, votre infection par le virus de l'hépatite B peut s'aggraver (ce que l'on appelle une poussée de l'infection) si vous cessez de prendre DELSTRIGO®. Si vous êtes infecté à la fois par le VIH et le virus de l'hépatite B et que vous cessez de prendre DELSTRIGO®, avisez votre médecin immédiatement si vous présentez une poussée de l'infection par le virus de l'hépatite B. Les symptômes associés à une poussée de l'infection peuvent inclure les suivants : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, décoloration ou pâleur des selles, perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps, maux de cœur (nausées) et douleur au bas-ventre. Votre médecin surveillera étroitement votre santé lorsque vous aurez cessé de suivre le traitement. Des analyses sanguines pourraient être nécessaires pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. DELSTRIGO® n'est pas approuvé pour le traitement d'une infection par le virus de l'hépatite B. Vous devez donc discuter du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B avec votre médecin.

- Parmi les effets secondaires possibles, le plus grave est une atteinte rénale, y compris des lésions aux cellules rénales, une inflammation des tissus rénaux et une insuffisance rénale. Votre médecin pourrait surveiller le fonctionnement de vos reins avant que vous commenciez à prendre DELSTRIGO® et pendant votre traitement avec le produit. Certains patients traités avec le fumarate de ténofovir disoproxil (un des ingrédients médicinaux de DELSTRIGO®) ont présenté des problèmes rénaux. Il est possible que votre médecin doive effectuer des analyses sanguines supplémentaires si vous avez déjà eu des problèmes rénaux dans le passé ou si vous devez prendre un autre médicament qui peut causer des problèmes rénaux.

Pourquoi DELSTRIGO® est-il utilisé?

- DELSTRIGO® est utilisé pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes. Le VIH est le virus qui cause le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).
- DELSTRIGO® est indiqué chez les personnes infectées par un type de VIH qui n'est pas résistant à la doravirine, à la lamivudine et au fumarate de ténofovir disoproxil.

Comment DELSTRIGO® agit-il?

- La doravirine est un type de médicament appelé « inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 ».
- La lamivudine est un type de médicament appelé « inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1 ».
- Le fumarate de ténofovir disoproxil est un type de médicament appelé « inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1 ».
- Les ingrédients médicinaux de DELSTRIGO® bloquent une enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.
- DELSTRIGO® peut contribuer à diminuer la quantité de VIH dans votre sang (ce qu'on appelle la « charge virale ») et à augmenter votre nombre de cellules T CD4+, ce qui peut renforcer votre système immunitaire. Cela peut réduire votre risque de décès ou de contracter des infections susceptibles de survenir si votre système immunitaire est affaibli.
- DELSTRIGO® ne guérit pas l'infection par le VIH ni le SIDA. Il est important de continuer à prendre DELSTRIGO® pour maîtriser votre infection par le VIH.

Quels sont les ingrédients de DELSTRIGO®?

Chaque comprimé contient les ingrédients médicinaux suivants : de la doravirine, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium et succinate d'acétate d'hypromellose.

Chaque comprimé est enrobé d'une pellicule contenant les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, hypromellose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune et triacétine.

DELSTRIGO® est offert sous la forme posologique qui suit :

Comprimé de doravirine à 100 mg, de lamivudine à 300 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg (correspondant à 245 mg de ténofovir disoproxil).

Ne prenez pas DELSTRIGO® si :

- vous êtes allergique à la doravirine, à la lamivudine ou au fumarate de ténofovir disoproxil;
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient de DELSTRIGO® ou à l'un des composants du contenant.
- **vous prenez l'un des médicaments suivants :**
 - de la carbamazépine, de l'oxcarbazépine, du phénobarbital et de la phénytoïne, qui sont utilisés pour traiter les convulsions;
 - de l'enzalutamide, utilisé pour traiter le cancer de la prostate;
 - de la rifampine, utilisée pour traiter la tuberculose;
 - du mitotane, utilisé pour traiter le cancer;
 - du millepertuis, un produit à base d'herbes médicinales pour traiter la dépression;
 - de l'adéfovir dipivoxil, utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite B.

On ignore si DELSTRIGO® est sécuritaire et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Les données disponibles sur l'utilisation de la doravirine conjointement avec la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DELSTRIGO[®], afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B;
- vous êtes infecté par le virus de l'hépatite C;
- vous souffrez de troubles rénaux;
- vous souffrez de troubles hépatiques graves;
- vous avez des antécédents de fractures osseuses dues à vos problèmes osseux ou vous présentez un risque de ramollissement ou d'amincissement osseux;
- vous avez ou avez déjà eu des allergies;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous prenez l'une des associations médicamenteuses suivantes pour traiter votre infection par le virus de l'hépatite C : lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Nous ignorons si DELSTRIGO[®] peut être nocif pour le fœtus. Si vous devenez enceinte pendant un traitement avec DELSTRIGO[®], avisez votre médecin.

Registre de grossesses

Un registre a été créé pour les femmes prenant des antiviraux durant leur grossesse. Il permet de recueillir des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez DELSTRIGO[®], discutez avec votre médecin de votre participation à ce registre.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement avec DELSTRIGO[®]. Vous ne devez pas non plus allaiter si vous êtes infectée par le VIH, car le virus pourrait être transmis à votre bébé. Si vous allaitez un bébé, votre infection par le VIH peut lui être transmise.

Transmission du VIH

DELSTRIGO[®] ne diminue pas le risque de transmettre le VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à votre sang. Adoptez toujours des pratiques sexuelles sécuritaires. Utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane ou d'autres méthodes barrière pour diminuer le risque de contact sexuel avec des liquides organiques tels que le sperme, les sécrétions vaginales et le sang. Ne réutilisez et ne partagez jamais des aiguilles. Renseignez-vous auprès de votre médecin pour toute question que vous pourriez avoir concernant les pratiques sexuelles sécuritaires et les moyens de prévenir la transmission du VIH à d'autres personnes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

DELSTRIGO[®] peut causer des étourdissements, de la somnolence ou de la fatigue et cela pourrait affecter votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine, attendez de vous sentir mieux.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

- Ne prenez pas d'autres médicaments qui contiennent du fumarate de ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide, de la lamivudine, de l'emtricitabine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DELSTRIGO® :

- La rifabutine, un médicament utilisé dans le traitement de certaines infections bactériennes, par exemple la tuberculose.
 - Si vous prenez aussi de la rifabutine, prenez un comprimé de doravirine (PIFELTRO™) environ 12 heures après avoir pris la dose de DELSTRIGO®, comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Les médicaments qui modifient un système appelé CYP3A, lequel élimine les médicaments de l'organisme. Consultez votre médecin si vous n'êtes pas sûr de prendre un médicament qui affecte ce système.
- Les médicaments qui diminuent le fonctionnement de vos reins ou qui sont éliminés par vos reins par la même voie que DELSTRIGO® peuvent faire varier la concentration sanguine de certains des ingrédients de DELSTRIGO®. Parmi ces médicaments on trouve notamment le cidofovir, le ganciclovir, la vancomycine et les aminoglycosides. Si vous n'êtes pas sûr de prendre un médicament qui affecte vos reins ou l'élimination du médicament par vos reins, consultez votre médecin.

Si vous prenez DELSTRIGO®, évitez de prendre les médicaments suivants :

- le bosentan, un médicament utilisé pour traiter la pression sanguine élevée dans les poumons;
- le dabrafénib, un médicament utilisé pour traiter le cancer;
- le modafinil, un médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil.

Si vous ne pouvez éviter de prendre l'un de ces médicaments, prenez un comprimé de doravirine (PIFELTRO™) 12 heures après avoir pris la dose de DELSTRIGO®, comme vous l'a prescrit votre médecin.

- L'utilisation régulière de médicaments à base de sorbitol (qui sont généralement liquides) devrait être évitée, car ces médicaments peuvent diminuer la concentration sanguine de l'un des ingrédients de DELSTRIGO®.

Comment prendre DELSTRIGO® :

- Prenez DELSTRIGO® exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Votre traitement avec DELSTRIGO® sera amorcé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
- Ne changez pas la dose et ne cessez pas de prendre ce médicament ou tout autre médicament contre le VIH sans en parler avec votre médecin. Faites le suivi auprès d'un médecin pendant votre traitement avec DELSTRIGO®.

Dose habituelle chez les adultes :

- Prenez un comprimé par la bouche une fois par jour à peu près à la même heure, avec ou sans aliments.
- DELSTRIGO® est pris seul; il ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contre le VIH.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de DELSTRIGO®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Il est important de ne pas oublier ou omettre de prendre une dose de DELSTRIGO®.
- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Si vous n'y pensez qu'au moment où il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.
- Ne prenez pas deux doses de DELSTRIGO® au même moment.
- Si vous n'êtes pas sûr de la marche à suivre, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

En prenant DELSTRIGO®, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants comprennent les suivants :

- étourdissements;
- rêves étranges, difficulté à dormir (insomnie), cauchemars;
- maux de tête;
- somnolence;
- maux de cœur (nausées), diarrhée, vomissements;
- sentiment de fatigue.

Les autres effets secondaires incluent :

- sensation de faiblesse;
- dépression.

Effets secondaires graves possibles :

Consultez l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ».

Des **problèmes osseux** peuvent survenir chez certaines personnes qui prennent DELSTRIGO®. Parmi ces problèmes osseux, on retrouve la douleur osseuse ainsi qu'un ramollissement ou un amincissement osseux (pouvant entraîner des fractures). Il est possible que votre médecin doive procéder à des examens supplémentaires pour vérifier l'état de vos os.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :

Des modifications de votre système immunitaire peuvent se produire lorsque vous commencez un traitement contre le VIH-1. En effet, votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et se mettre à combattre des infections que vous portiez depuis longtemps, sans le savoir (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire).

Des maladies auto-immunes (lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent aussi apparaître après que vous avez commencé à prendre des médicaments pour traiter votre infection par le VIH (p. ex., maladie de Basedow [qui touche la glande thyroïde], syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux], polymyosite [qui touche les muscles] ou hépatite auto-immune [qui touche le foie]). Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Voici certains des symptômes auxquels il faut être attentif :

- température élevée (fièvre), rougeurs, éruption cutanée ou enflure
- fatigue
- douleurs articulaires ou musculaires
- engourdissement ou faiblesse qui commence dans les mains et les pieds et qui se propage jusqu'au tronc
- palpitations (douleur dans la poitrine) ou accélération du rythme cardiaque

Si vous remarquez ces symptômes ou un symptôme quelconque d'inflammation ou d'infection, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<p><u>RARES</u> Problèmes osseux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • douleur osseuse • fracture osseuse • douleur aux bras ou aux jambes • douleur ou faiblesse musculaire 		✓	
<p><u>RARES</u> Acidose lactique (taux élevé d'acide lactique dans l'organisme) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sensation de grande faiblesse ou fatigue • douleur musculaire inhabituelle • maux d'estomac accompagnés de nausées et de vomissements • sensation de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • vertiges ou étourdissements • rythme cardiaque rapide ou irrégulier 		✓	
<p><u>RARES</u> Anémie (diminution des globules rouges) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fatigue • perte d'énergie • essoufflement • faiblesse 		✓	
<p><u>RARES</u> Problèmes aux reins :</p> <ul style="list-style-type: none"> • urine plus abondante ou moins abondante ainsi qu'augmentation de la soif • gonflement des pieds et des jambes 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • sensation de fatigue • manque d'énergie 			
<p><u>TRÈS RARES</u> Crises ou poussées d'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> • jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • urine foncée • décoloration ou pâleur des selles • perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • maux de cœur (nausées) • douleur au bas-ventre 		✓	
<p><u>TRÈS RARES</u> Réactions allergiques sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> • gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, ce qui peut entraîner une difficulté à avaler ou à respirer 			✓
<p><u>TRÈS RARES</u> Éruptions cutanées sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ulcères dans la bouche ou vésicules sur le corps 			✓
<p><u>TRÈS RARES</u> Hépatomégalie grave avec stéatose (foie gras et gonflé) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • urine foncée • décoloration ou pâleur des selles • perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • maux de cœur (nausées) • douleur au bas-ventre 		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conservez DELSTRIGO® dans le flacon d'origine. Gardez le flacon hermétiquement fermé afin de protéger les comprimés de l'humidité. Ne pas retirer les dessiccants du flacon.

Conservez DELSTRIGO® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Gardez DELSTRIGO® hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de DELSTRIGO® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à DELSTRIGO®, veuillez composer le 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 21 août 2019

® Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

* Les autres marques de commerce sont la propriété de leurs titulaires respectifs.

© 2018, 2019 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.