

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pifeltro 100 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de doravirine.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 222 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale, blanc, de dimensions 19,00 mm × 9,50 mm, gravé avec le logo du laboratoire et 700 sur une face, et lisse sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Pifeltro est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### Posologie

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

#### *Adaptation de la posologie*

Si Pifeltro est co-administré avec la rifabutine, un comprimé de Pifeltro à 100 mg doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) (voir rubrique 4.5).

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

#### *Oubli de dose*

Si un patient oublie de prendre une dose de Pifeltro dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient doit la prendre dès que possible et poursuivre le traitement selon son horaire

habituel de prise. Si l'oubli d'une dose par le patient est de plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à son horaire habituel de prise. Le patient ne doit pas prendre 2 doses en même temps.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Aucune adaptation de la posologie de doravirine n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie de doravirine n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La doravirine n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale terminale et chez les patients sous dialyse (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la posologie de doravirine n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A) ou modérée (classe Child-Pugh B). La doravirine n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C). Il n'est pas connu si l'exposition à la doravirine augmente chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, il convient d'être prudent lorsque la doravirine est administrée à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

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

## **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

## Substitutions des INNTI et utilisation de la doravirine

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

## Utilisation avec les inducteurs du CYP3A

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

## Syndrome de restauration immunitaire

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

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

## Lactose

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

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

### Effets des autres médicaments sur la doravirine

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

La co-administration avec l'inducteur modéré du CYP3A rifabutine diminue les concentrations de doravirine (voir Tableau 1). Lorsque la doravirine est co-administrée avec la rifabutine, la dose de doravirine doit être augmentée à 100 mg deux fois par jour (les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle) (voir rubrique 4.2).

La co-administration de doravirine avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A n'a pas été évaluée, mais une diminution des concentrations de doravirine est attendue. Si la co-administration avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, éthyle de télotristat) ne peut pas être évitée, la dose de doravirine doit être augmentée à 100 mg deux fois par jour (les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle) (voir rubrique 4.2).

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

#### Effets de la doravirine sur d'autres médicaments

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

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

#### Tableau des interactions

Le tableau 1 présente les interactions établies et les autres interactions médicamenteuses potentielles avec la doravirine, mais il n'est pas exhaustif (une augmentation est indiquée par ↑, une diminution est indiquée par ↓, et l'absence de changement par ↔).

**Tableau 1 : Interactions de la doravirine avec d'autres médicaments**

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*	Recommandation concernant la co-administration avec doravirine
Agents antiacides		
antiacide (suspension buvable d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium) (20 mL DU, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 1,01 (0,92 ; 1,11) C <sub>max</sub> 0,86 (0,74 ; 1,01) C <sub>24</sub> 1,03 (0,94 ; 1,12)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
pantoprazole (40 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↓ doravirine ASC 0,83 (0,76 ; 0,91) C <sub>max</sub> 0,88 (0,76 ; 1,01) C <sub>24</sub> 0,84 (0,77 ; 0,92)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
oméprazole	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine		
lisinopril	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ lisinopril	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Anti-androgènes		
enzalutamide	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*	Recommandation concernant la co-administration avec doravirine
Antibiotiques		
nafcilline	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).
Anticonvulsivants		
carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
Antidiabétiques		
metformine (1 000 mg DU, doravirine 100 mg QD)	↔ metformine ASC 0,94 (0,88 ; 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,86 ; 1,03)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
canagliflozine liraglutide sitagliptine	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ canagliflozine ↔ liraglutide ↔ sitagliptine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Antidiarrhéiques		
éthyle de télotrístat	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).
Agents antigoutteux et uricosuriques		
lésinurad	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).
Antimycobactériens		
Dose unique de rifampicine (600 mg DU, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 0,91 (0,78 ; 1,06) C <sub>max</sub> 1,40 (1,21 ; 1,63) C <sub>24</sub> 0,90 (0,80 ; 1,01)	La co-administration est contre-indiquée.
Doses multiples de rifampicine (600 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↓ doravirine ASC 0,12 (0,10 ; 0,15) C <sub>max</sub> 0,43 (0,35 ; 0,52) C <sub>24</sub> 0,03 (0,02 ; 0,04) (Induction du CYP3A)	
rifapentine	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.

<b>Médicament par classe thérapeutique</b>	<b>Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*</b>	<b>Recommandation concernant la co-administration avec doravirine</b>
rifabutine (300 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↓ doravirine ASC 0,50 (0,45 ; 0,55) C <sub>max</sub> 0,99 (0,85 ; 1,15) C <sub>24</sub> 0,32 (0,28 ; 0,35) (Induction du CYP3A)	Si la doravirine est co-administrée avec la rifabutine, la dose de doravirine doit être augmentée à 100 mg deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).
<b>Antinéoplasiques</b>		
mitotane	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
<b>Antipsychotiques</b>		
thioridazine	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).
<b>Agents antifongiques azolés</b>		
kétoconazole (400 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↑ doravirine ASC 3,06 (2,85 ; 3,29) C <sub>max</sub> 1,25 (1,05 ; 1,49) C <sub>24</sub> 2,75 (2,54 ; 2,98) (Inhibition du CYP3A4)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>Inhibiteurs calciques</b>		
diltiazem vérapamil	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>Traitement de la fibrose kystique</b>		
lumacaftor	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
<b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</b>		
bosentan	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*	Recommandation concernant la co-administration avec doravirine
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C		
elbasvir + grazoprévir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprévir QD, doravirine 100 mg QD)	<p>↑ doravirine ASC 1,56 (1,45 ; 1,68) C<sub>max</sub> 1,41 (1,25 ; 1,58) C<sub>24</sub> 1,61 (1,45 ; 1,79) (Inhibition du CYP3A)</p> <p>↔ elbasvir ASC 0,96 (0,90 ; 1,02) C<sub>max</sub> 0,96 (0,91 ; 1,01) C<sub>24</sub> 0,96 (0,89 ; 1,04)</p> <p>↔ grazoprévir ASC 1,07 (0,94 ; 1,23) C<sub>max</sub> 1,22 (1,01 ; 1,47) C<sub>24</sub> 0,90 (0,83 ; 0,96)</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
lédipasvir + sofosbuvir (90 mg lédipasvir DU + 400 mg sofosbuvir DU, doravirine 100 mg DU)	<p>↑ doravirine ASC 1,15 (1,07 ; 1,24) C<sub>max</sub> 1,11 (0,97 ; 1,27) C<sub>24</sub> 1,24 (1,13 ; 1,36)</p> <p>↔ lédipasvir ASC 0,92 (0,80 ; 1,06) C<sub>max</sub> 0,91 (0,80 ; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir ASC 1,04 (0,91 ; 1,18) C<sub>max</sub> 0,89 (0,79 ; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 ASC 1,03 (0,98 ; 1,09) C<sub>max</sub> 1,03 (0,97 ; 1,09)</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
sofosbuvir/velpatasvir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
sofosbuvir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
daclatasvir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir et dasabuvir+/- ritonavir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A due au ritonavir)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
dasabuvir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.



Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*	Recommandation concernant la co-administration avec doravirine
glecaprévir, pibrentasvir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ribavirine	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Préparations à base de plantes		
millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.
Agents antiviraux contre le VIH		
Inhibiteurs de fusion et d'entrée		
enfuvirtide	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine ↔ enfuvirtide	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
maraviroc	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine ↔ maraviroc	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Inhibiteurs de la protéase		
IP boostés par le ritonavir† (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)  ↔ IP boostés	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
IP boostés par le cobicistat (darunavir, atazanavir)	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)  ↔ IP boostés	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase		
dolutégravir (50 mg QD, doravirine 200 mg QD)	↔ doravirine ASC 1,00 (0,89 ; 1,12) C <sub>max</sub> 1,06 (0,88 ; 1,28) C <sub>24</sub> 0,98 (0,88 ; 1,09)  ↑ dolutégravir ASC 1,36 (1,15 ; 1,62) C <sub>max</sub> 1,43 (1,20 ; 1,71) C <sub>24</sub> 1,27 (1,06 ; 1,53) (Inhibition de la BCRP)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

<b>Médicament par classe thérapeutique</b>	<b>Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*</b>	<b>Recommandation concernant la co-administration avec doravirine</b>
raltégravir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine ↔ raltégravir	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
elvitégravir boosté par le ritonavir†	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)  ↔ elvitégravir	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
elvitégravir boosté par le cobicistat	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A) ↔ elvitégravir	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
ténofovir disoproxil (245 mg QD, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 0,95 (0,80 ; 1,12) C <sub>max</sub> 0,80 (0,64 ; 1,01) C <sub>24</sub> 0,94 (0,78 ; 1,12)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
lamivudine + ténofovir disoproxil (300 mg lamivudine DU + 245 mg ténofovir disoproxil DU, doravirine 100 mg DU)	↔ doravirine ASC 0,96 (0,87 ; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88 ; 1,07) C <sub>24</sub> 0,94 (0,83 ; 1,06)  ↔ lamivudine ASC 0,94 (0,88 ; 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81 ; 1,05)  ↔ ténofovir ASC 1,11 (0,97 ; 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96 ; 1,42)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
abacavir	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine ↔ abacavir	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
emtricitabine	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine ↔ emtricitabine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ténofovir alafénamide	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine ↔ ténofovir alafénamide	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*	Recommandation concernant la co-administration avec doravirine
Immunosuppresseurs		
tacrolimus sirolimus	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Induction du CYP3A)	Surveiller les concentrations sanguines de tacrolimus et de sirolimus car il peut être nécessaire d'ajuster leurs posologies.
Inhibiteurs de kinase		
dabrafenib	Interaction non étudiée.  Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).
Antalgiques opiacés		
méthadone 20-200 mg QD dose individualisée, doravirine 100 mg QD	↓ doravirine ASC 0,74 (0,61 ; 0,90) C <sub>max</sub> 0,76 (0,63 ; 0,91) C <sub>24</sub> 0,80 (0,63 ; 1,03)  ↔ R-méthadone ASC 0,95 (0,90 ; 1,01) C <sub>max</sub> 0,98 (0,93 ; 1,03) C <sub>24</sub> 0,95 (0,88 ; 1,03)  ↔ S-méthadone ASC 0,98 (0,90 ; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,91 ; 1,04) C <sub>24</sub> 0,97 (0,86 ; 1,10)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
buprénorphine naloxone	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ buprénorphine ↔ naloxone	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux		
0,03 mg éthinyloestradiol/ 0,15 mg lévonorgestrel DU, doravirine 100 mg QD	↔ éthinyloestradiol ASC 0,98 (0,94 ; 1,03) C <sub>max</sub> 0,83 (0,80 ; 0,87)  ↑ lévonorgestrel ASC 1,21 (1,14 ; 1,28) C <sub>max</sub> 0,96 (0,88 ; 1,05)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
norgestimate/éthinyloestradiol	Interaction non étudiée.  Attendu : ↔ norgestimate/éthinyloestradiol	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Potentialisateurs pharmacocinétiques		
ritonavir (100 mg BID, doravirine 50 mg DU)	↑ doravirine ASC 3,54 (3,04 ; 4,11) C <sub>max</sub> 1,31 (1,17 ; 1,46) C <sub>24</sub> 2,91 (2,33 ; 3,62) (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
cobicistat	Interaction non étudiée.  Attendu : ↑ doravirine (Inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)*	Recommandation concernant la co-administration avec doravirine
Psychostimulants		
modafinil	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ doravirine (Induction du CYP3A)	La co-administration doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).
Sédatifs/hypnotiques		
midazolam (2 mg DU, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam ASC 0,82 (0,70 ; 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81 ; 1,28)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Statines		
atorvastatine (20 mg DU, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatine ASC 0,98 (0,90 ; 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52 ; 0,85)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
rosuvastatine simvastatine	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ rosuvastatine ↔ simvastatine	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
† = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement IC = intervalle de confiance ; DU = dose unique ; QD = une fois par jour ; BID = deux fois par jour * ASC <sub>0-∞</sub> pour une dose unique, ASC <sub>0-24</sub> pour une fois par jour. † L'interaction a été évaluée uniquement avec le ritonavir.		

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il existe peu ou pas de données sur l'utilisation de la doravirine chez la femme enceinte.

##### *Registre des grossesses sous antirétroviraux*

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

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

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

##### Allaitement

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

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

## Fertilité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

**Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à la doravirine utilisée en association avec d'autres antirétroviraux**

Fréquence	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	
Rare	éruption cutanée pustuleuse
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Peu fréquent	hypophosphatémie
Rare	hypomagnésémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	rêves anormaux, insomnie <sup>1</sup>
Peu fréquent	cauchemars, dépression <sup>2</sup> , anxiété <sup>3</sup> , irritabilité, état confusionnel, idées suicidaires
Rare	agressivité, hallucinations, trouble de l'adaptation, altération de l'humeur, somnambulisme
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	céphalées, sensations vertigineuses, somnolence
Peu fréquent	troubles de l'attention, altération de la mémoire, paresthésies, hypertonie, mauvaise qualité de sommeil
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	hypertension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Rare	dyspnée, hypertrophie amygdalienne
<b>Affections gastro-intestinales</b>	

Fréquence	Effets indésirables
Fréquent	nausées, diarrhée, flatulences, douleurs abdominales <sup>4</sup> , vomissements
Peu fréquent	constipation, gêne abdominale <sup>5</sup> , distension abdominale, dyspepsie, selles molles <sup>6</sup> , trouble de la mobilité gastrointestinale <sup>7</sup>
Rare	ténesme rectal
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	rash <sup>8</sup>
Peu fréquent	prurit
Rare	dermatite allergique, rosacée
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Peu fréquent	myalgie, arthralgie
Rare	douleurs musculo-squelettique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Rare	insuffisance rénale aiguë, trouble rénal, calcul urinaire, lithiase rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	fatigue
Peu fréquent	asthénie, malaise
Rare	douleurs thoraciques, frissons, douleurs, soif
<b>Investigations</b>	
Fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase <sup>9</sup>
Peu fréquent	augmentation de la lipase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'amylase, diminution de l'hémoglobine
Rare	augmentation de la créatine phosphokinase plasmatique
<sup>1</sup> l'insomnie inclut : insomnie, insomnie initiale et troubles du sommeil <sup>2</sup> la dépression inclut : dépression, humeur dépressive, dépression sévère et trouble dépressif persistant <sup>3</sup> l'anxiété inclut : anxiété et trouble d'anxiété généralisé <sup>4</sup> la douleur abdominale inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute <sup>5</sup> la gêne abdominale inclut : gêne abdominale et gêne épigastrique <sup>6</sup> les selles molles incluent : selles molles et selles anormales <sup>7</sup> le trouble de la mobilité gastrointestinale inclut : trouble de la mobilité gastrointestinale et selles fréquentes <sup>8</sup> le rash inclut : rash, rash maculaire, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculopapuleux, rash papuleux et urticaire <sup>9</sup> l'augmentation de l'alanine aminotransférase inclut : augmentation de l'alanine aminotransférase et lésions hépatocellulaires	

## Syndrome de restauration immunitaire

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

## Population pédiatrique

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

## Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, Code ATC : J05AG06

#### Mécanisme d'action

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

### Activité antivirale en culture cellulaire

La valeur de CE<sub>50</sub> de la doravirine a été de 12,0 ± 4,4 nM contre les souches de laboratoire de type sauvage du VIH-1 quand elle a été testée en présence de 100 % de sérum humain normal (SHN) utilisant des cellules reporters MT4-GFP. La doravirine a montré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires du VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 1,2 nM et 10,0 nM.

### Activité antivirale en association à d'autres médicaments antiviraux anti-VIH

L'activité antivirale de la doravirine n'était pas antagoniste lorsqu'elle était associée aux INNTI delavirdine, éfavirenz, étravirine, névirapine ou rilpivirine ; les INTI abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir disoproxil ou zidovudine ; les IP darunavir ou indinavir ; l'inhibiteur de fusion enfuvirtide ; l'antagoniste des co-récepteurs CCR5 maraviroc ; ou l'inhibiteur de transfert de brin d'intégrase raltégravir.

### Résistance

#### *En culture cellulaire*

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

#### *Dans les études cliniques*

##### *Sujets adultes naïfs de traitement*

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

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



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

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

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

#### *Sujets adultes virologiquement contrôlés*

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

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

#### *Sujets pédiatriques*

Dans l'étude clinique IMPAACT 2014 (Protocole 027), aucun sujet virologiquement contrôlé à l'inclusion ne répondait aux critères d'analyse de la résistance. Un sujet naïf de traitement qui répondait aux critères d'échec virologique définis par le protocole (définis comme 2 résultats consécutifs de test de la charge virale ARN du VIH-1 plasmatique  $\geq 200$  copies/mL) à la semaine 24 ou après, a été évalué pour le développement d'une résistance ; aucune émergence de résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine n'a été détectée.

#### Résistance croisée

La doravirine a été évaluée chez un nombre limité de patients présentant une résistance aux INNTI (K103N n = 7, G190A n = 1) ; tous les patients étaient indétectables ( $< 40$  copies / mL) à la semaine

48. Un seuil de réduction de la sensibilité, secondaire à diverses substitutions d'INNTI et associé à une réduction de l'efficacité clinique, n'a pas été établi.

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

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

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

### Expérience clinique

#### *Patients adultes naïfs de traitement*

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

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

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

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

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

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

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

L'étude P007 était une étude de phase IIb chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral (n = 340). Dans la Partie I, les patients étaient randomisés pour recevoir l'une des 4 doses de doravirine ou d'EFV, chacune en association avec FTC/TDF. Après 24 semaines, tous les patients randomisés pour recevoir la doravirine sont passés à (ou ont été maintenus sous) doravirine 100 mg. Des patients supplémentaires ont été randomisés dans la Partie II pour recevoir la doravirine 100 mg ou l'EFV, chacun en association avec FTC/TDF. Dans les deux parties de l'étude, la doravirine et l'EFV ont été administrés en aveugle et FTC/TDF a été administrée en ouvert.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 (Analyse « Snapshot »)**

	Doravirine 25 mg  (N=40) n (%)	Doravirine 50 mg  (N=43) n (%)	Doravirine 100 mg  (N=42) n (%)	Doravirine 200 mg  (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg  (N=42) n (%)
<b>ARN VIH-1 &lt; 40 copies/mL</b>	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
<b>Différences entre les traitements † (IC à 95 %) ††</b>	16 (-4 ; 34)	10 (-10 ; 29)	6,6 (-13 ; 26)	16 (-3 ; 34)	
<b>Variation moyenne des CD4 par rapport à l'inclusion (cellules/mm<sup>3</sup>) **</b>	154	113	134	141	121
† Une valeur positive est favorable la doravirine par rapport à l'Éfavirenz. †† Les IC à 95% ont été calculés en utilisant la méthode de Miettinen et Nurminen avec des poids proportionnels à la taille de chaque strate (dépistage de l'ARN du VHB-1 > 100 000 copies / mL ou ≤ 100 000 copies/mL) ** Approche pour traiter les données manquantes : approche par échec observé. La numération initiale des cellules CD4 a été reportée chez les patients qui ont arrêté le traitement assigné en raison d'un manque d'efficacité. Note : La doravirine et l'Éfavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine/ténofovir disoproxil (FTC/TDF).					

*Sujets adultes virologiquement contrôlés*

L'efficacité d'un changement de régime thérapeutique (à base de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse en association avec un IP boosté par le ritonavir ou le cobicistat, ou avec l'Élvi tégravir boosté par le cobicistat, ou avec un INNTI) par DOR/3TC/TDF a été évaluée dans un essai (DRIVE-SHIFT) ouvert, randomisé, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. Les sujets devaient être virologiquement contrôlés (ARN VIH-1 < 40 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant le début de l'essai avec leur traitement à l'inclusion, sans antécédents d'échec virologique et avec une absence documentée de mutations au niveau de la TI conférant une résistance à la doravirine, à la lamivudine et au ténofovir (voir la rubrique Résistance). Les sujets ont été randomisés pour soit passer à DOR/3TC/TDF à l'inclusion [N = 447, Groupe de switch immédiat (GSI)], ou rester sous leur traitement à l'inclusion jusqu'à la semaine 24, où ils sont passés à DOR/3TC/TDF [N = 223, Groupe de switch retardé (GSR)]. A l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 43 ans, 16 % étaient des femmes et 24 % étaient non-caucasiens.

Dans l'essai DRIVE-SHIFT, un switch immédiat à DOR/3TC/TDF a été démontré comme étant non-inférieur à la semaine 48 par rapport à la poursuite du traitement de base à la semaine 24, sur la base de la proportion de patients avec un taux d'ARN VIH-1 < 40 copies/mL. Les résultats du traitement sont présentés dans le tableau 6. Des résultats concordants ont été observés lors de la comparaison à la semaine 24 de l'étude dans chaque groupe de traitement.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité (analyse « Snapshot ») dans l'étude DRIVE-SHIFT**

Résultat	DOR/3TC/TDF Une fois/jour GSI Semaine 48 N=447	Traitement à l'inclusion GSR Semaine 24 N=223
<b>ARN VIH-1 &lt; 40 copies/mL</b>	90 %	93 %
GSI-GSR, Différence (IC à 95 %)*	-3,6 % (-8,0 % ; 0,9 %)	
<b>Proportion (%) de sujets avec ARN du VIH-1 &lt; 40 copies/mL en fonction du traitement reçu à l'inclusion</b>		
IP boosté par ritonavir ou cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Élvi tégravir boosté par cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)

INNTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
<b>Proportion (%) de sujets avec ARN du VIH-1 &lt; 40 copies/mL en fonction du nombre de cellules T-CD4+ à l'inclusion (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 cellules/mm <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
<b>ARN VIH-1 ≥ 40 copies/mL<sup>†</sup></b>	3 %	4 %
<b>Pas de données virologiques dans la fenêtre de temps</b>	8 %	3 %
Étude interrompue pour cause d'EI ou de décès <sup>‡</sup>	3 %	0
Étude interrompue pour autres raisons <sup>§</sup>	4 %	3 %
Dans l'étude mais données manquantes dans la fenêtre	0	0
<p>*L'IC à 95 % pour la différence de traitement a été calculé à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée de la strate.</p> <p><sup>†</sup>Inclut les sujets qui ont arrêté le traitement à l'étude ou l'étude avant la semaine 48 pour le GSI ou avant la semaine 24 pour le GSR à cause d'un manque ou d'une perte d'efficacité, et les sujets avec un ARN VIH-1 ≥ 40 copies / mL dans la fenêtre de la semaine 48 pour le GSI et dans la fenêtre de la semaine 24 pour le GSR.</p> <p><sup>‡</sup>Inclut les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable (EI) ou du décès si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période spécifiée.</p> <p><sup>§</sup>Autres raisons incluant : perte de vue lors du suivi, non-observance avec le traitement à l'étude, décision du médecin, écart au protocole, retrait du sujet.</p> <p>Traitement à l'inclusion = IP boosté par ritonavir ou cobicistat (en particulier atazanavir, darunavir ou lopinavir) ou elvitégravir boosté par cobicistat, ou INNTI (en particulier éfavirenz, névirapine ou rilpivirine), chacun administré avec deux INTI.</p>		

### Arrêts en raison d'événements indésirables

Dans une analyse combinant les données de deux études chez des patients naïfs de traitement (P007 et DRIVE-AHEAD), une proportion plus faible de sujets ayant arrêté en raison d'un événement indésirable à la semaine 48 a été observée dans les groupes de traitement par la doravirine (100 mg) en association (2,8 %) *versus* les groupes de traitement par l'EFV en association (6,1 %) (différence entre les traitements : -3,4 %, valeur de *p* : 0,012).

### Population pédiatrique

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

## Absorption

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

Paramètre MG (% CV)	ASC <sub>0-24</sub> μg·h/mL	C <sub>max</sub> μg/mL	C <sub>24</sub> μg/mL
Doravirine 100 mg une fois par jour	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

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

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

### Effet de l'alimentation sur l'absorption orale

L'administration à des sujets sains d'un comprimé unique de doravirine au cours d'un repas riche en graisses a provoqué une augmentation de l'ASC et de la C<sub>24</sub> de la doravirine de respectivement 16 % et 36 %, alors que la C<sub>max</sub> n'a pas été affectée de manière significative.

## Distribution

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

## Biotransformation

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

## Élimination

La doravirine a une demi-vie terminale (t<sub>1/2</sub>) d'environ 15 heures. La doravirine est principalement éliminée par métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4. L'excrétion biliaire du médicament sous forme inchangée peut contribuer à l'élimination de la doravirine, mais cette voie d'élimination ne devrait pas être significative. L'excrétion du médicament sous forme inchangée par voie urinaire est mineure.

## Insuffisance rénale

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

### Insuffisance hépatique

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

### Population pédiatrique

Les expositions moyennes à la doravirine observées chez 54 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, ayant reçu de la doravirine ou de la doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil dans l'étude IMPAACT 2014 (Protocole 027) ont été similaires à celles observées chez les adultes après l'administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (Tableau 7).

**Tableau 7 : Pharmacocinétique de la doravirine à l'état d'équilibre après administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg**

Paramètres*	Doravirine <sup>†</sup>
ASC <sub>0-24</sub> (µg•h/mL)	16,4 (24)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1,03 (16)
C <sub>24</sub> (µg/mL)	0,379 (42)

\*Présentés sous forme de moyenne géométrique (%CV: coefficient géométrique de variation)  
<sup>†</sup>D'après l'analyse pharmacocinétique de population (n=54)  
Abréviations: ASC=aire sous la courbe ; C<sub>max</sub>=concentration maximale; C<sub>24</sub>=concentration à 24 heures

### Sujets âgés

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

### Sexe

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

### Origine ethnique

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité sur la reproduction

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

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

#### Cancérogenèse

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

#### Mutagénicité

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

#### Altération de la fertilité

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

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

#### Pelliculage

Cire de carnauba (E903)  
Hypromellose (E464)  
Lactose monohydraté  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine (E1518)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.



### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

A utiliser dans les 35 jours après première ouverture du flacon.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans le flacon d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Pour les conditions de conservation après première ouverture du flacon, voir la rubrique 6.3.

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

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

Les présentations suivantes sont disponibles :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2018

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

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

## **ANNEXE II**

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

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

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### Emballage extérieur

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pifeltro 100 mg comprimés pelliculés  
doravirine

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de doravirine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'information

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale. Avaler en entier.

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

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

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

#### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

#### 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

EU/1/18/1332/001  
EU/1/18/1332/002 90 comprimés (3 x 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pifeltro

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

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Etiquette flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pifeltro 100 mg comprimés pelliculés  
doravirine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de doravirine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'information

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Avaler en entier.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.



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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

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

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 comprimés (3 x 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Pifeltro 100 mg, comprimés pelliculés** doravirine

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

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

#### **Que contient cette notice**

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

#### **1. Qu'est-ce que Pifeltro et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Pifeltro**

Pifeltro est utilisé pour traiter l'infection par le VIH (« virus de l'immunodéficience humaine »). Il appartient à un groupe de médicaments appelés « médicaments antirétroviraux ».

Pifeltro contient la substance active doravirine – un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

##### **Dans quels cas Pifeltro doit-il être utilisé**

Pifeltro est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg. Le VIH est le virus à l'origine du SIDA (« syndrome d'immunodéficience acquise »). Vous ne devez pas prendre Pifeltro si votre médecin vous a dit que le virus à l'origine de votre infection est résistant à doravirine.

Pifeltro doit être utilisé en association avec d'autres médicaments contre le VIH.

##### **Comment Pifeltro agit-il**

Lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments, Pifeltro agit en empêchant le VIH de produire plus de virus dans votre corps. Cela en :

- réduisant la quantité de VIH dans votre sang (appelée « charge virale »)
- augmentant le nombre de globules blancs appelés « T CD4+ ». Cela peut renforcer votre système immunitaire. Cela peut réduire votre risque de décès prématuré ou de contracter des infections, parce que votre système immunitaire est faible.

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

### **Ne prenez jamais Pifeltro**

- si vous êtes allergique à la doravirine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez les médicaments suivants :
  - carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne (médicaments pour les crises de convulsions)
  - rifampicine, rifapentine (médicaments pour la tuberculose)
  - millepertuis (*Hypericum perforatum*, remède à base de plantes utilisé contre la dépression et l'anxiété) ou produits en contenant
  - mitotane (un médicament destiné à traiter le cancer)
  - enzalutamide (un médicament destiné à traiter le cancer de la prostate)
  - lumacaftor (un médicament destiné à traiter la mucoviscidose)

Si c'est votre cas, ne prenez pas Pifeltro. Si vous avez des doutes, adressez-vous à votre médecin, pharmacien, ou infirmier/ère avant de prendre Pifeltro. Voir aussi la rubrique « Autres médicaments et Pifeltro ».

### **Avertissements et précautions**

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

### **Syndrome de restauration immunitaire**

Cela peut se produire lorsque vous débutez un traitement contre le VIH, y compris ce médicament. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre des infections latentes depuis longtemps dans votre corps. Prévenez immédiatement votre médecin si vous développez de nouveaux symptômes après avoir débuté votre médicament contre le VIH.

Des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

### **Enfants et adolescents**

**Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg.**

L'utilisation de Pifeltro chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'a pas été étudiée.

### **Autres médicaments et Pifeltro**

Informez votre médecin, pharmacien, ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, les autres médicaments pourraient affecter la façon dont Pifeltro agit et Pifeltro pourrait également affecter la façon dont certains autres médicaments agissent.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Pifeltro. Voir la liste dans la rubrique « Ne prenez jamais Pifeltro ».

Consultez votre médecin avant de prendre les médicaments suivants avec Pifeltro car il se peut que votre médecin ait besoin de modifier la dose de vos médicaments :

- bosentan (un médicament destiné à traiter les maladies pulmonaires)
- dabrafénib (un médicament destiné à traiter le cancer de la peau)
- lésinurad (un médicament destiné à traiter la goutte)
- modafinil (un médicament destiné à traiter la somnolence excessive)
- nafcilline (un médicament destiné à traiter certaines infections bactériennes)
- rifabutine (un médicament destiné à traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose)
- éthyle de télotristat (un médicament destiné à traiter la diarrhée chez les personnes atteintes d'un syndrome carcinoïde)
- thioridazine (un médicament destiné à traiter des troubles psychiatriques tel que la schizophrénie)

Si votre médecin décide que vous devez prendre ces médicaments avec Pifeltro, un comprimé de doravirine doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).

Votre médecin peut vérifier vos taux sanguins ou surveiller les effets secondaires si vous prenez les médicaments suivants avec Pifeltro :

- sirolimus (un médicament utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme après une greffe)
- tacrolimus (un médicament utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme après une greffe)

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, parlez avec votre médecin des risques et des bénéfices associés à la prise de Pifeltro. Il est préférable d'éviter l'utilisation de ce médicament durant la grossesse. Ceci parce qu'il n'a pas été étudié pendant la grossesse et parce qu'on ne sait pas s'il peut nuire à votre bébé pendant que vous êtes enceinte.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.

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

Soyez prudent lorsque vous conduisez une voiture ou un vélo, ou utilisez des machines, si vous vous sentez étourdi(e), fatigué(e) ou somnolent(e) après avoir pris ce médicament.

### **Les comprimés de Pifeltro contiennent du lactose**

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance au lactose, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Pifeltro**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute. Ce médicament doit être utilisé en association avec d'autres médicaments contre le VIH.

### **Quelle quantité prendre**

La dose recommandée est de 1 comprimé une fois par jour. Si vous prenez certains médicaments, votre médecin devra peut-être modifier la quantité de doravirine que vous prenez. Voir la rubrique «Autres médicaments et Pifeltro» pour la liste des médicaments.

### **Prise de ce médicament**

- Avalez le comprimé en entier (ne pas écraser ou mâcher).
- Ce médicament peut être pris avec de la nourriture ou entre les repas.

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

Ne prenez pas plus que la dose recommandée. Si vous en avez pris plus accidentellement, contactez votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Pifeltro**

- Il est important de ne pas oublier ou sauter de dose de ce médicament.
- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Mais si vous devez prendre votre dose suivante dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Puis poursuivez le traitement normalement.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- Si vous avez un doute sur ce que vous devez faire, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous arrêtez de prendre Pifeltro**

Faites en sorte de ne pas manquer de ce médicament. Renouvelez votre ordonnance ou parlez-en à votre médecin avant d'en manquer.

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

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

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin.

**Fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

- rêves anormaux, difficulté à dormir (insomnie)
- maux de tête, vertiges, somnolence
- sensation de malaise (nausée), diarrhée, maux d'estomac, vomissements, gaz (flatulences)
- éruption cutanée
- sensation de fatigue

Les analyses de sang peuvent également montrer :

- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT)

**Peu fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

- cauchemars, dépression, anxiété, irritabilité, confusion, pensées suicidaires
- difficultés de concentration, problèmes de mémoire, picotement des mains et des pieds, raideurs musculaires, mauvaise qualité de sommeil
- hypertension artérielle
- constipation, maux d'estomac, estomac gonflé ou ballonné (distension abdominale), indigestion, selles molles, spasmes à l'estomac,
- démangeaisons
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- sensation de faiblesse, sensation générale de malaise

Les analyses de sang peuvent également montrer :

- diminution des taux de phosphate
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ASAT)
- augmentation des taux de lipase
- augmentation des taux d'amylase

- diminution des taux d'hémoglobine

**Rare :** peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

- agressivité, hallucinations, difficulté à s'adapter aux changements, changements d'humeur, somnambulisme
- difficulté à respirer, amygdales gonflées
- sensation de défécation incomplète
- inflammation de la peau due à une allergie, rougeur des joues, du nez, du menton ou du front, bosses ou boutons sur le visage
- affections rénales, problèmes rénaux, calculs rénaux
- douleur à la poitrine, sensation de froid, douleur, soif

Les analyses de sang peuvent également montrer :

- diminution des taux de magnésium
- augmentation des taux de créatinine phosphokinase

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Pifeltro**

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

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. Ce médicament doit être utilisé dans les 35 jours suivant la première ouverture du flacon.
- Le flacon contient un dessiccant qui protège les comprimés contre l'humidité. Gardez le dessiccant à l'intérieur du flacon et ne le jetez pas avant d'avoir fini de prendre tous les comprimés.
- Conservez le flacon soigneusement fermé afin de protéger les comprimés contre l'humidité.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

### **Ce que contient Pifeltro**

- La substance active est doravirine 100 mg.
- Les autres composants sont : croscarmellose sodique E468 ; succinate d'acétate d'hypromellose ; lactose monohydraté ; stéarate de magnésium E470b ; cellulose microcristalline E460 et silice colloïdale anhydre E551. Les comprimés sont pelliculés avec un matériau de recouvrement contenant les composants suivants : cire de carnauba E903 ; hypromellose E464 ; lactose monohydraté ; dioxyde de titane E171 ; et triacétine E1518.

### **Comment se présente Pifeltro et contenu de l'emballage extérieur**

Pifeltro se présente sous forme de comprimé pelliculé de forme ovale, de couleur blanche, et porte le logo du laboratoire et 700 gravés sur une face, et est lisse sur l'autre face.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- 1 flacon de 30 comprimés pelliculés.

- 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30 comprimés pelliculés)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: 32(0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

#### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

#### **Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

#### **France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

#### **Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com



**Hrvatska:**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

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

**Autres sources d'informations**

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