

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg, comprimé pelliculé

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

Chaque comprimé pelliculé contient 12,5 mg d'ombitasvir, 75 mg de paritaprévir et 50 mg de ritonavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rose, de forme oblongue, biconvexe, de 18,8 mm x 10,0 mm de dimensions, portant la mention « AV1 » sur une face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

Viekirax est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1.

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

Le traitement par Viekirax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

#### Posologie

La dose orale recommandée de Viekirax est de deux comprimés de 12,5 mg/75 mg/50 mg une fois par jour avec de la nourriture.

Viekirax doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (voir Tableau 1).

**Tableau 1. Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour Viekirax en fonction de la population de patients**

Population de patients	Traitement*	Durée
<b>Génotype 1b, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée</b>	Viekirax + dasabuvir	12 semaines
<b>Génotype 1a, sans cirrhose</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirine*	12 semaines
<b>Génotype 1a, avec cirrhose compensée</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirine*	24 semaines (voir rubrique 5.1)
<b>Génotype 4, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée</b>	Viekirax + ribavirine	12 semaines
* Remarque : suivre les recommandations posologiques pour le génotype 1a pour les patients infectés par un sous-type inconnu du génotype 1 ou par différents sous-type du génotype 1.		

Pour plus d'informations concernant les posologies spécifiques de dasabuvir et de la ribavirine, y compris les modifications de dose, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

#### *Oubli de doses*

En cas d'oubli d'une dose de Viekirax, la dose prescrite peut être prise dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de Viekirax, la dose oubliée NE DOIT PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

#### Populations particulières

##### *Co-infection par le VIH-1*

Suivre les recommandations posologiques présentées dans le Tableau 1. Pour les recommandations posologiques concernant les agents antiviraux contre le VIH, se référer à la rubrique 4.4 (Traitement des patients co-infectés par le VIH) et à la rubrique 4.5. Pour des informations supplémentaires, voir la rubrique 5.1.

##### *Patients transplantés hépatiques*

Un traitement par Viekirax et le dasabuvir en association avec la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les patients transplantés hépatiques infectés par un VHC de génotype 1. Viekirax en association avec la ribavirine est recommandée dans l'infection par le génotype 4. Une dose plus faible de ribavirine à l'instauration du traitement peut être appropriée. Dans l'étude menée chez des patients transplantés hépatiques, la posologie de la ribavirine était individualisée et la plupart des patients recevaient 600 à 800 mg par jour (voir rubrique 5.1). Pour les recommandations posologiques concernant les inhibiteurs de la calcineurine, voir rubrique 4.5.

##### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Viekirax n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (voir rubriques 4.4 et 4.8). Viekirax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Viekirax chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler le comprimé entier (c.-à-d. les patients ne doivent pas mâcher, casser ou dissoudre le comprimé). Afin d'optimiser leur absorption, les comprimés de Viekirax doivent être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en matière grasse et en calories (voir rubrique 5.2).

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2).

Utilisation de médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées entraînent des événements graves ne doivent pas être co-administrés avec Viekirax (voir rubrique 4.5). Des exemples sont présentés ci-dessous.

Substrats du CYP3A4 :

- chlorhydrate d'alfuzosine
- amiodarone
- astémizole, terféndine
- cisapride
- colchicine chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergométrine
- acide fusidique
- lovastatine, simvastatine, atorvastatine
- midazolam oral, triazolam
- pimozide
- quétiapine
- quinidine
- salmétérol
- sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)
- ticagrélor

L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques puissants ou modérés peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir et réduire leur effet thérapeutique et ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.5). Des exemples d'inducteurs enzymatiques puissants ou modérés contre-indiqués sont présentés ci-dessous.

Inducteurs enzymatiques :

- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- éfavirenz, névirapine, étravirine
- enzalutamide
- mitotane
- rifampicine
- millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Il est attendu que l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 augmente les concentrations plasmatiques du paritaprévir et ne doivent pas être co-administrés avec Viekirax (voir rubrique 4.5). Des exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 contre-indiqués sont présentés ci-dessous.

Inhibiteurs du CYP3A4 :

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir
- itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole
- clarithromycine, télichromycine
- conivaptan

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

##### Généralités

Viekirax n'est pas recommandé en monothérapie et doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (voir rubriques 4.2 et 5.1).

##### Risque de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique chez les patients cirrhotiques

Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, pouvant aboutir à une transplantation hépatique ou un décès, ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par Viekirax avec ou sans dasabuvir et avec ou sans ribavirine. La plupart des patients présentant ces complications graves avaient des signes de cirrhose avancée ou décompensée avant l'initiation du traitement. Bien qu'il soit difficile d'établir un lien de causalité en raison de la maladie hépatique avancée sous-jacente, un risque potentiel ne peut pas être exclu.

Viekirax n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Viekirax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.2).

Pour les patients cirrhotiques :

- Surveiller l'apparition de signes et de symptômes cliniques de décompensation hépatique (tels qu'ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie sur varice œsophagienne).
- Réaliser des tests biologiques hépatiques, incluant les taux de bilirubine directe à l'initiation, au cours des 4 premières semaines suivant l'initiation du traitement et par la suite lorsque cliniquement indiqué.
- Arrêter le traitement chez les patients qui développent des signes de décompensation hépatique.

##### Élévations des ALAT

Dans les études cliniques menées avec Viekirax et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations transitoires des ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez

environ 1% des patients (35 sur 3 039). Les élévations des ALAT étaient asymptomatiques et sont généralement survenues au cours des 4 premières semaines de traitement, sans élévation concomitante de la bilirubine, et les valeurs ont diminué en deux semaines environ lors de la poursuite du traitement par Viekirax et dasabuvir avec ou sans ribavirine.

Ces élévations des ALAT ont été significativement plus fréquentes dans le sous-groupe de patientes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs oraux combinés ou les anneaux vaginaux contraceptifs (6 sur 25 patients) ; (voir rubrique 4.3). En revanche, le taux d'élévation des ALAT chez les patientes recevant d'autres types d'œstrogènes tels que ceux généralement utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple l'œstradiol oral et topique, et les œstrogènes conjugués) était comparable à celui observé chez les patients n'utilisant pas de médicaments contenant des œstrogènes (environ 1 % dans chaque groupe).

Les patientes qui prennent des médicaments contenant de l'éthinylestradiol (la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs) doivent changer pour une autre méthode contraceptive (par exemple la contraception progestative seule ou les méthodes non hormonales) avant l'instauration du traitement par Viekirax et le dasabuvir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Bien que les élévations des ALAT associées à Viekirax et au dasabuvir aient été asymptomatiques, les patients doivent être informés de surveiller l'apparition de signes précoces d'atteinte hépatique tels que fatigue, faiblesse, manque d'appétit, nausées et vomissements, et de signes plus tardifs tels qu'ictère et selles décolorées. Ils doivent consulter un médecin sans délai en cas d'apparition de ces symptômes. La surveillance de routine des enzymes hépatiques n'est pas nécessaire pour les patients non cirrhotiques (pour les patients cirrhotiques, voir ci-dessus). Un arrêt prématuré du traitement peut entraîner une résistance, mais les conséquences sur un traitement ultérieur ne sont pas connues.

#### Grossesse et utilisation concomitante de ribavirine

Voir également rubrique 4.6.

Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients lorsque Viekirax est utilisé en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.6 et se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des informations supplémentaires.

#### Activité spécifique au génotype

Pour les schémas posologiques recommandés en fonction des différents génotypes du VHC, voir rubrique 4.2. Pour l'activité virologique et clinique spécifique au génotype, voir rubrique 5.1.

L'efficacité de Viekirax n'a pas été établie chez les patients infectés par un VHC de génotypes 2, 3, 5 et 6 ; par conséquent Viekirax ne devrait pas être utilisé pour traiter les patients infectés par ces génotypes viraux.

#### Co-administration avec d'autres antiviraux anti-VHC à action directe

La sécurité et l'efficacité de Viekirax ont été établies en association avec le dasabuvir et/ou la ribavirine. La co-administration de Viekirax avec d'autres antiviraux n'a pas été étudiée et ne peut donc pas être recommandée.

## Retraitement

L'efficacité de Viekirax chez les patients préalablement traités par Viekirax ou par des médicaments des mêmes classes que Viekirax (inhibiteurs de NS3-4A ou de NS5A) n'a pas été établie. Concernant les résistances croisées, voir également la rubrique 5.1.

## Utilisation avec des glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A (par exemple la fluticasone)

L'administration de Viekirax en association avec de la fluticasone ou avec d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 doit se faire avec précaution. L'utilisation concomitante de glucocorticoïdes inhalés métabolisés par le CYP3A peut augmenter l'exposition systémique aux glucocorticoïdes et des cas de syndrome de Cushing avec une inhibition consécutive de la fonction surrénalienne ont été rapportés avec les traitements contenant du ritonavir. L'utilisation concomitante de Viekirax et des glucocorticoïdes, en particulier à long terme, doit être initiée uniquement si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques des corticostéroïdes (voir rubrique 4.5).

## Utilisation avec la colchicine

L'interaction entre Viekirax avec ou sans dasabuvir et la colchicine n'a pas été évaluée. Si un traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients ayant une fonction hépatique ou rénale normale (voir rubrique 4.5). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale, l'utilisation de la colchicine en association avec Viekirax avec ou sans dasabuvir est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

## Utilisation avec des statines

La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3 et 4.5).

### *Rosuvastatine*

Il est attendu que Viekirax avec le dasabuvir augmentent plus de 3 fois l'exposition à la rosuvastatine. Si un traitement par la rosuvastatine est nécessaire pendant la durée du traitement, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (voir rubrique 4.5, Tableau 2). L'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine lorsqu'elle est utilisée en association avec Viekirax sans dasabuvir est moins prononcée. Dans le cas de cette association, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 10 mg (voir rubrique 4.5, Tableau 2).

### *Pitavastatine et fluvastatine*

L'interaction entre la pitavastatine et la fluvastatine et Viekirax n'a pas été étudiée. Théoriquement, il est attendu que Viekirax avec et sans dasabuvir augmente l'exposition à la pitavastatine et à la fluvastatine. Une suspension temporaire du traitement par pitavastatine/ fluvastatine est recommandée pendant la durée de traitement par Viekirax. Si un traitement par statine est nécessaire pendant la durée du traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine/rosuvastatine est possible (voir rubrique 4.5, Tableau 2).

## Traitement des patients co-infectés par le VIH

Une faible dose de ritonavir, qui fait partie de l'association fixe Viekirax, peut entraîner des résistances aux inhibiteurs de protéase (IP) chez les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral en cours. Les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral suppressif ne doivent pas être traités par Viekirax.

Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte attentivement dans le cadre de la co-infection par le VIH (pour plus de détails voir la rubrique 4.5, Tableau 2).

L'atazanavir peut être utilisée en association avec Viekirax et le dasabuvir, s'ils sont administrés en même temps. A noter que l'atazanavir doit être prise sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par Viekirax. L'association comporte une augmentation des risques d'hyperbilirubinémie (incluant des risques d'ictères oculaires), en particulier lorsque la ribavirine fait partie du traitement pour l'hépatite C.

Le darunavir, dosé à 800 mg une fois par jour, peut être utilisé en l'absence de résistance étendue aux IP (exposition au darunavir diminuée), s'il est administré en même temps que Viekirax et dasabuvir. A noter que le darunavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par Viekirax.

Les inhibiteurs de protéase du VIH autres que l'atazanavir et le darunavir (par exemple l'indinavir, le saquinavir, le tipranavir, le lopinavir/ritonavir) sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

L'exposition au raltégravir augmente de façon importante (2 fois). L'association n'a été reliée à aucun problème de sécurité d'emploi particulier chez un nombre limité de patients traités pendant 12 à 24 semaines.

L'exposition à la rilpivirine augmente de façon importante (3 fois) lorsque la rilpivirine est donnée en association avec Viekirax et le dasabuvir, avec par conséquent un potentiel d'allongement du QT. Si un inhibiteur de protéase du VIH est ajouté (atazanavir, darunavir), l'exposition à la rilpivirine peut augmenter davantage et cette association n'est par conséquent pas recommandée. La rilpivirine doit être utilisée avec précaution, dans le cadre d'une surveillance répétée de l'ECG.

Les INNTI autres que la rilpivirine (éfavirenz, étravirine et névirapine) sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

#### Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

La sécurité et l'efficacité de Viekirax n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Viekirax chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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

Viekirax peut être administré avec ou sans dasabuvir. Lorsqu'ils sont co-administrés, ils exercent des effets mutuels l'un sur l'autre (voir rubrique 5.2). Par conséquent, le profil d'interaction des médicaments doit être considéré comme une association.

#### Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques peut augmenter le risque d'événements indésirables et d'élévation des ALAT (voir Tableau 2). L'administration concomitante avec l'éthinylestradiol peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4). Des exemples d'inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique 4.3.

#### Interactions pharmacocinétiques

##### *Effets potentiels de Viekirax sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

Des études d'interactions médicamenteuses *in vivo* ont évalué l'effet du traitement combiné, incluant le ritonavir.

La section ci-dessous décrit les transporteurs et enzymes du métabolisme spécifiques sur lesquels agit Viekirax avec ou sans dasabuvir. Se reporter au Tableau 2 pour des informations concernant les interactions potentielles avec d'autres médicaments et les recommandations posologiques.

#### *Médicaments métabolisés par le CYP3A4*

Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments métabolisés principalement par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3 et Tableau 2).

Les substrats du CYP3A évalués dans les études d'interactions médicamenteuses qui peuvent nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique incluent la ciclosporine, le tacrolimus, l'amlodipine, la rilpivirine et l'alprazolam (voir Tableau 2). Exemples d'autres substrats du CYP3A4 pouvant nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique : inhibiteurs calciques (par exemple la nifédipine) et trazodone. Bien que la buprénorphine et le zolpidem soient également métabolisés par le CYP3A, les études d'interactions médicamenteuses indiquent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec Viekirax avec ou sans dasabuvir (voir Tableau 2).

#### *Médicaments transportés par la famille des transporteurs OATP et OCT1*

Le paritaprévir est un inhibiteur des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, et le paritaprévir et le ritonavir sont des inhibiteurs d'OATP2B1. Le ritonavir est un inhibiteur *in vitro* d'OCT1, mais la conséquence clinique n'est pas connue. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont des substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ou d'OCT1 peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de ces transporteurs nécessitant potentiellement un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique. Ces médicaments incluent certaines statines (voir Tableau 2), le fexofénadine, la répaglinide, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (par exemple le valsartan).

Les substrats d'OATP1B1/3 évalués dans les études d'interactions médicamenteuses incluent la pravastatine et la rosuvastatine (voir Tableau 2).

#### *Médicaments transportés par la BCRP*

*In vivo* le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir avec des médicaments qui sont des substrats de la BCRP peut en augmenter les concentrations plasmatiques, et potentiellement nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique. Ces médicaments incluent la sulfasalazine, l'imatinib et certaines statines (voir Tableau 2).

Les substrats de la BCRP évalués dans les études d'interactions médicamenteuses incluent la rosuvastatine (voir Tableau 2).

#### *Médicaments transportés dans l'intestin par la P-gp*

Bien que le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir soient des inhibiteurs *in vitro* de la P-gp, aucune modification significative de l'exposition à la digoxine, un substrat de la P-gp, n'a été observée en cas d'administration avec Viekirax et le dasabuvir. Cependant, l'administration concomitante de la digoxine avec Viekirax sans dasabuvir peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques (voir Tableau 2). Viekirax peut augmenter l'exposition plasmatique aux médicaments sensibles à l'activité de la P-gp intestinale (tels que dabigatran étexilate).

#### *Médicaments métabolisés par glucuronidation (UGT1A1)*

Le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir sont des inhibiteurs de l'UGT1A1. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments métabolisés principalement par l'UGT1A1 entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments ; une surveillance clinique de routine est recommandée pour les médicaments à marge thérapeutique étroite

(par exemple la lévothyroxine). Voir également le Tableau 2 pour des recommandations spécifiques au raltégravir et à la buprénorphine qui ont été évaluées dans les études d'interactions médicamenteuses.

#### *Médicaments métabolisés par le CYP2C19*

L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir peut diminuer les expositions aux médicaments qui sont métabolisés par le CYP2C19 (par exemple le lansoprazole, l'ésoméprazole, la s-méphénytoïne), qui pourraient nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique. Les substrats du CYP2C19 évalués dans les études d'interactions médicamenteuses incluent l'oméprazole et l'escitalopram (voir Tableau 2).

#### *Médicaments métabolisés par le CYP2C9*

Viekirax administré avec ou sans dasabuvir n'a pas eu d'effet sur les expositions à la warfarine, un substrat du CYP2C9. Il n'est pas attendu de devoir ajuster la posologie d'autres substrats du CYP2C9 (AINS [par exemple l'ibuprofène], antidiabétiques [par exemple le glimépiride, le glipizide]).

#### *Médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP1A2*

Viekirax administré avec ou sans dasabuvir n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la duloxétine, un substrat des CYP2D6 et CYP1A2. L'exposition à la cyclobenzaprine, substrat du CYP1A2, a diminué. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires pour les autres substrats du CYP1A2 (par exemple la ciprofloxacine, la théophylline et la caféine). Il n'est pas attendu de devoir ajuster la posologie des substrats du CYP2D6 (par exemple la désipramine, le métoprolol et le dextrométhorphan).

#### *Médicaments excrétés par le rein via des protéines de transport*

*In vivo* l'ombitasvir, le paritaprévir, et le ritonavir n'inhibent pas les transporteurs d'anions organiques (OAT1) comme le montre l'absence d'interaction avec le ténofovir (substrat d'OAT1). *In vitro* les études ont montré que l'ombitasvir, le paritaprévir, et le ritonavir ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de cations organiques (OCT2), des transporteurs d'anions organiques (OAT3), ou des transporteurs MATE1 et MATE2K (multidrug and toxin extrusion proteins) aux concentrations cliniquement pertinentes.

Par conséquent, il n'est pas attendu que Viekirax avec ou sans dasabuvir ait un effet sur les médicaments qui sont éliminés principalement par voie rénale via ces transporteurs (voir rubrique 5.2).

#### Effets potentiels d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'ombitasvir, de paritaprévir et de dasabuvir

#### *Médicaments inhibant le CYP3A4*

L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations de paritaprévir (voir rubrique 4.3 et Tableau 2).

#### *Inducteurs enzymatiques*

L'administration concomitante de Viekirax avec dasabuvir et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques modérés ou puissants pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir et réduire leur effet thérapeutique. Les inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique 4.3 et dans le Tableau 2.

#### *Médicaments inhibant le CYP3A4 et les protéines de transport*

Le paritaprévir est éliminé via le métabolisme médié par le CYP3A4 et l'excrétion biliaire (substrat des transporteurs hépatiques OATP1B1, P-gp et BCRP). Il est conseillé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de Viekirax avec des médicaments qui sont à la fois inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de plusieurs transporteurs (P-gp, BCRP et/ou OATP1B1/OATP1B3). Ces médicaments peuvent entraîner une augmentation cliniquement pertinente de l'exposition au paritaprévir (par exemple le ritonavir avec l'atazanavir, l'érythromycine, le diltiazem ou le vérapamil).

### Médicaments inhibant les protéines de transport

Les inhibiteurs puissants de la P-gp, de la BCRP, d'OATP1B1 et/ou OATP1B3 peuvent augmenter l'exposition au paritaprévir. Il n'est pas attendu que l'inhibition de ces transporteurs conduise à des augmentations cliniquement pertinentes des expositions à l'ombitasvir et au dasabuvir.

### Études d'interaction médicamenteuse

Les recommandations pour l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et d'un certain nombre de médicaments sont présentés dans le Tableau 2.

Si un patient traité par Viekirax avec ou sans dasabuvir prend déjà un ou plusieurs médicament(s) ou initie un traitement avec le(s)quel(s) il existe un risque d'interaction médicamenteuse, un ajustement posologique du ou des médicament(s) concomitant(s) ou une surveillance clinique appropriée doivent être envisagés (Tableau 2).

Si les doses de médicaments concomitants sont ajustées en raison d'un traitement par Viekirax ou Viekirax avec dasabuvir, les doses devront être réajustées après la fin du traitement par Viekirax ou Viekirax avec dasabuvir.

Le Tableau 2 fournit par le rapport des moyennes des moindres carrés (et son intervalle de confiance à 90 %) l'effet sur la concentration de Viekirax avec ou sans dasabuvir et des médicaments concomitants.

Les degrés d'interaction en cas d'administration avec les médicaments listés dans le Tableau 2 sont similaires (différence  $\leq 25$  % du rapport des moyennes des moindres carrés) pour Viekirax avec ou sans dasabuvir, sauf indication contraire. Les interactions médicamenteuses ont été évaluées pour le traitement par Viekirax et dasabuvir, mais pas pour le traitement par Viekirax sans dasabuvir avec les médicaments suivants : la carbamazépine, le furosémide, le zolpidem, le darunavir deux fois par jour, le darunavir (en administration le soir), l'atazanavir (en administration le soir), la rilpivirine, l'abacavir/lamivudine, le dolutégravir, la metformine, le sulfaméthoxazole/triméthoprimine, la cyclobenzapriline, le carisoprodol, l'hydrocodone/paracétamol ou le diazépam. Ainsi, pour ces médicaments, les résultats et les recommandations posologiques du traitement par Viekirax et le dasabuvir peuvent être extrapolés à ceux du traitement par Viekirax sans dasabuvir.

Le sens de la flèche indique le sens de variation des expositions ( $C_{\max}$  et ASC) au paritaprévir, à l'ombitasvir, au dasabuvir et au médicament co-administré ( $\uparrow$  = augmentation (supérieure à 20 %),  $\downarrow$  = diminution (de plus de 20 %),  $\leftrightarrow$  = aucune variation ou variation inférieure à 20 %). Cette liste n'est pas exhaustive.

**Tableau 2. Interactions entre Viekirax avec ou sans dasabuvir et d'autres médicaments**

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	$C_{\max}$	ASC	$C_{\min}$	Commentaires cliniques
<b>ANTAGONISTES DES ALPHA 1-ADRENORECEPTEURS</b>						
Alfuzosine  Mécanisme : inhibition du CYP3A par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  $\uparrow$ alfuzosine				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
<b>AMINOSALICYLATE</b>						
Sulfasalazine  Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ sulfasalazine				Des précautions sont à prendre quand la sulfasalazine est co- administrée avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.
<b>BLOQUEURS DES RECEPTEURS A L'ANGIOTENSINE</b>						
Valsartan Losartan Candésartan  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et/ou de l'OATP1B1 par le paritaprévir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candésartan				Une surveillance clinique et une réduction de dose sont recommandés lorsque Viekirax avec ou sans dasabuvir est co- administré avec les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>						
Digoxine  0,5 mg dose unique  Mécanisme : inhibition de la P-gp par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ digoxine	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Bien qu'aucun ajustement posologique de la digoxine ne soit nécessaire, il est recommandé de surveiller de manière appropriée les taux sériques de digoxine.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprévir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax sans dasabuvir	↑ digoxine	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Diminuer la dose de digoxine de 30 à 50 %. Une surveillance appropriée des taux sériques de digoxine est recommandée.
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.			
↔ paritaprévir						
Amiodarone  Quinidine  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ amiodarone ↑ quinidine				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
<b>ANTIBIOTIQUES (USAGE SYSTEMIQUE)</b>						
Clarithromycine Télithromycine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par la clarithromycine et le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ clarithromycine ↑ télithromycine ↑ paritaprévir ↑ dasabuvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Erythromycine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par l'érythromycine , le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ érythromycine ↑ paritaprévir ↑ dasabuvir				L'administration de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de l'érythromycine peut entraîner une augmentation des concentrations d'érythromycine et du paritaprévir. Il est conseillé de prendre des précautions.
Acide fusidique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ acide fusidique				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Sulfaméthoxazole, triméthoprime 800/160 mg 2 fois par jour Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au dasabuvir peut être due à l'inhibition du CYP2C8 par le triméthoprime	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfaméthoxazole,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↑ triméthoprime	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprévir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir					
<b>AGENTS ANTICANCEREUX</b>						
Enzalutamide Mitotane Mécanisme : induction du CYP3A4 par l'enzalutamide ou le mitotane.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir ↓ dasabuvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques	
Imatinib  Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ imatinib				Une surveillance clinique et une diminution des doses de l'imatinib sont recommandées.	
<b>ANTICOAGULANTS</b>							
Warfarine  5 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarine	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Bien qu'aucun ajustement posologique de la warfarine ne soit nécessaire, une surveillance appropriée de l'INR (« international normalized ratio ») est recommandée.	
		↔ S-warfarine	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)		
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)		
		↔ paritaprévir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)		
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)		
	Viekirax sans dasabuvir	↔ R-warfarine	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-warfarine					
		↔ paritaprévir					
		↔ ombitasvir					
Dabigatran étexilate  Mécanisme : inhibition de la P-gp intestinale par le paritaprévir et le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ dabigatran étexilate				Viekirax avec ou sans dasabuvir peut augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran étexilate. Utiliser avec précautions.	
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>							
Carbamazépine  200 mg une fois par jour puis 200 mg deux fois par jour  Mécanisme : induction du CYP3A4 par la carbamazépine	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamazé- pine	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	
		↓ carbamazé- pine 10, 11- époxyde	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)		
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,70 (0,64-0,74)	NA		
		↓ paritaprévir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA		
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA		

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié : effet similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir					
Phénobarbital  Mécanisme : induction du CYP3A4 par le phénobarbital.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir ↓ dasabuvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	
Phénytoïne  Mécanisme : induction du CYP3A4 par la phénytoïne.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir ↓ dasabuvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	
S- méphénytoïne  Mécanisme : induction du CYP2P19 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ S-méphénytoïne				Une surveillance clinique et un ajustement posologique peut être nécessaire pour la s- méphénytoïne.	
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>							
Escitalopram  10 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↔ es- citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'escitalopram.	
		↑ S- Desméthyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA		
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)		
		↑ paritaprévir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)		
	Viekirax sans dasabuvir	↓ es- citalopram	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S- Desméthyl citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,00-1,13)	NA		
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
		↔ paritaprévir					
Duloxétine 60 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxétine	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la duloxétine.	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)		
		↓ paritaprévir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Aucun ajustement posologique nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)		

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
	Viekirax sans dasabuvir	↔ duloxétine	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprévir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Trazodone  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ trazodone			Le trazodone doit être utilisé avec précautions et une réduction des doses de trazodone doit être envisagée.	
<b>HORMONE ANTIDIURETIQUE</b>						
Conivaptan  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par conivaptan et paritaprévir/rito navir/ombitasvi r.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ conivaptan ↑ paritaprévir ↑ dasabuvir			L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	
<b>ANTIFONGIQUES</b>						
Kétoconazole 400 mg une fois par jour  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le kétoconazole et le paritaprévir/rito navir/ombitasvi r	Viekirax avec dasabuvir	↑ kéto- conazole	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprévir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax sans dasabuvir	↑ kéto- conazole	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprévir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
Itraconazole Posaconazole  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et/ou de la P-gp par l'itraconazole, le posaconazole et le paritaprévir/rito navir/ombitasvi r	Viekirax + dasabuvir  Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ paritaprévir ↑ dasabuvir			L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
Voriconazole  Mécanisme : induction du CYP2C19 et inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19 :  ↓ voriconazole ↑ paritaprévir ↑ dasabuvir  Non étudié. Attendu chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 :  ↑ voriconazole ↑ dasabuvir ↑ paritaprévir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANTIGOUTTE</b>						
Colchicine  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ colchicine				Si le traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine sont recommandées chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale. L'utilisation de la colchicine avec Viekirax avec ou sans dasabuvir est contre- indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).
<b>ANTI-HISTAMINIQUES</b>						
Astémizole Terfénadine  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ astémizole/terfénadine				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Fexofénadine  Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ fexofénadine				Des précautions doivent être prises lorsque Viekirax avec ou sans dasabuvir est co-administré avec la fexofénadine.
<b>HYPOLIPÉMIANTS</b>						
Gemfibrozil 600 mg deux fois par jour	Paritaprévi r/ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprévir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	L'utilisation concomitante de Viekirax avec dasabuvir est contre-

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au dasabuvir peut être due à l'inhibition du CYP2C8 et l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1 par le gemfibrozil.		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	NA	indiquée (voir rubrique 4.3).
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Pas d'interaction attendue lorsque le gemfibrozil est utilisé en association à Viekirax sans dasabuvir.				Aucun ajustement posologique de gemfibrozil n'est nécessaire.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax.
<b>ANTIMYCOBACTERIENS</b>						
Rifampicine  Mécanisme : induction du CYP3A4 par la rifampicine.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir ↓ dasabuvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANTIPSYCHOTIQUES</b>						
Pimozide Quétiapine  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ pimozide, quétiapine				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES</b>						
Ticagrélor  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ ticagrélor				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>BIGUANIDES ORAUX ANTIHYPERGLYCEMIANTS</b>						
Metformine  500 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↓ metformine	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la metformine est co- administrée avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprévir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : effet similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
<b>INHIBITEURS DES CANAUX CALCIFIQUES</b>						
Amlodipine  5 mg dose unique  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipine	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Diminuer la dose d'amlodipine de 50 % et surveiller les effets cliniques du patient.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprévir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Diltiazem Vérapamil  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ diltiazem, vérapamil  ↑ paritaprévir  ↑/↔ dasabuvir				Il est conseillé de prendre des précautions du fait de l'augmentation de l'exposition attendue au paritaprévir.  Une diminution de la dose et une surveillance clinique des inhibiteurs des canaux calciques sont recommandées lors de l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir.
Nifédipine  Mécanisme : inhibition du CYP3A4.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ nifédipine				Une diminution de la dose et une surveillance clinique des inhibiteurs des canaux calciques sont recommandées lors de l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir.
<b>CONTRACEPTIFS</b>						
Ethinylestradiol / norgestimate  0,035/0,25 mg une fois par jour  Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	↔ éthinyloestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Les contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).
		Métabolites du norgestimate :				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor- elgestromine	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprévir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
Noréthindrone (pilule à base de progestine uniquement) 0,35 mg une fois par jour	Viekirax + dasabuvir	↔ noréthindrone	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour noréthindrone ou Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprévir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
<b>DIURÉTIQUES</b>						
Furosémide  20 mg dose unique  Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosémide	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Les effets cliniques des patients doivent être surveillés ; une diminution de la dose de furosémide allant jusqu'à 50 % peut être nécessaire.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprévir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
<b>ALCALOIDES DE L'ERGOT</b>						
Ergotamine Dihydroergota mine Ergonovine Méthylergométri ne  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ dérivés de l'ergot				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>GLUCOCORTICOIDES (INHALES)</b>						
Fluticasone  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ fluticasone				L'utilisation concomitante de la fluticasone peut augmenter l'exposition systémique au fluticasone. L'utilisation concomitante de Viekirax et de la fluticasone en particulier à long terme, ne doit être initiée que si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4).
<b>PRODUITS GASTROINTESTINAUX (PROPULSIF)</b>						
Cisapride  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ cisapride				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
<b>AGENTS ANTI-VHC</b>						
Sofosbuvir  400 mg une fois par jour  Mécanisme : Inhibition de la BCRP et de la P-gp par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le sofosbuvir est co-administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprévir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
Viekirax sans dasabuvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir					
<b>PRODUITS A BASE DE PLANTES</b>						
Millepertuis ( <i>hypericum perforatum</i> )  Mécanisme : induction du CYP3A4 par le millepertuis.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE</b>						
Pour une observation générale sur le traitement des patients co-infectés par le VIH, y compris une discussion sur les différents schémas thérapeutiques des antirétroviraux qui peuvent être utilisés, merci de vous reporter à la section 4.4 (traitement des patients co-infectés par le VIH).						
Abacavir / lamivudine  600/300 mg une fois par jour	Viekirax + dasabuvir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'abacavir ou la lamivudine sont co-administrés avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↓ lamivudine	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprévir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Atazanavir  300 mg une fois par jour (administré en même temps)  Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1/B3 et du CYP3A par l'atazanavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	La dose recommandée d'atazanavir est de 300 mg, sans ritonavir, en association avec Viekirax et dasabuvir. L'atazanavir doit être administré en même temps que Viekirax avec dasabuvir. La dose de ritonavir contenue dans Viekirax potentialisera la pharmacocinétique de l'atazanavir.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprévir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
	Viekirax sans dasabuvir	↔ atazanavir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			dasabuvir.  Le traitement par l'atazanavir + Viekirax sans dasabuvir n'est pas recommandé (↑ paritaprévir).  L'administration concomitante de l'atazanavir et Viekirax + dasabuvir augmente les taux de bilirubine, en particulier lorsque la ribavirine fait partie du traitement pour l'hépatite C (voir rubriques 4.4 et 4.8).
		↑ paritaprévir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
Atazanavir/ritonavir  300/100 mg une fois par jour (administré à 12 heures d'intervalle)  Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1/B3 et du CYP3A par l'atazanavir et du CYP3A par la dose supplémentaire de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprévir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Darunavir  800 mg une fois par jour (administré en même temps)  Mécanisme : inconnu	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	La dose recommandée de darunavir est de 800 mg une fois par jour, <i>sans</i> ritonavir, lorsqu'il est administré en même temps que Viekirax + dasabuvir (la dose de ritonavir contenue dans Viekirax potentialisera la pharmacocinétique du darunavir). Ce schéma peut être utilisé en l'absence de résistance élargie aux IP (c'est-à-dire, absence de mutations de résistance associées au darunavir), voir également la rubrique 4.4.
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprévir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax sans dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
↔ ombitasvir		Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
↑ paritaprévir		2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		
Darunavir/ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
600/100 mg deux fois par jour  Mécanisme : inconnu		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	Aucun ajustement posologique de Viekirax avec dasabuvir n'est nécessaire.  Le darunavir en association avec Viekirax + dasabuvir n'est pas recommandé chez les patients avec une résistance élargie aux IP.
		↓ paritaprévir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Darunavir / ritonavir  800/100 mg une fois par jour  (administré à 12 heures d'intervalle)  Mécanisme : inconnu	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Le traitement par darunavir + Viekirax sans dasabuvir n'est pas recommandé (↑ paritaprévir).
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprévir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Dolutégravir  50 mg une fois par jour  Mécanisme : peut-être lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, le dasabuvir et l'ombitasvir et à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutégravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le dolutégravir est co- administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprévir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Lopinavir/ ritonavir  400/100 mg deux fois par jour <sup>1</sup>  Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition du CYP3A4/des transporteurs d'efflux par le lopinavir et à la dose plus élevée de ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprévir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax sans dasabuvir	↔ lopinavir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
		↑ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
		↑ paritaprévir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30- 20,84)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
Indinavir Saquinavir Tipranavir  Mécanisme : inhibition du CYP 3A4 par les inhibiteurs de protéase.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ paritaprévir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>						
Rilpivirine <sup>2</sup>  25 mg une fois par jour administré le matin, avec de la nourriture  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirine	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La co-administration de Viekirax et de la rilpivirine une fois par jour doit être envisagée uniquement chez les patients sans allongement du QT connu, et sans autre co- médications pouvant entraîner un allongement du QT. Si l'association est utilisée, une surveillance répétée de l'ECG doit être réalisée, voir rubrique 4.4.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprévir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
Efavirenz/emtri citabine/fumara te de ténofovir disoproxil 600/300/200 m g une fois par jour  Mécanisme : induction possible du CYP3A4 par l'éfavirenz.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	La co-administration de traitements à base d'éfavirenz (inducteur enzymatique) avec paritaprévir/ritonavir + dasabuvir a entraîné des élévations des ALAT et par conséquent, un arrêt prématuré de l'étude.				L'utilisation concomitante avec l'éfavirenz est contre- indiquée (voir rubrique 4.3).
Névirapine Etravirine	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir ↓ dasabuvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEUR DE TRANSFERT DE BRIN DE L'INTÉGRASE</b>						
Raltégravir  400 mg deux fois par jour  Mécanisme : l'augmentation des expositions	Viekirax + dasabuvir	↑ raltégravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou Viekirax avec ou sans dasabuvir.
Aucune variation cliniquement pertinente des expositions au dasabuvir, au paritaprévir et à l'ombitasvir (d'après la comparaison avec des données historiques) n'a été observée pendant la co- administration.						

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
au raltégravir peut être due à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Viekirax sans dasabuvir	↑ raltégravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Aucune variation cliniquement pertinente des expositions au dasabuvir, au paritaprévir et à l'ombitasvir (d'après la comparaison avec des données historiques) n'a été observée pendant la co-administration.				
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES</b>						
Emtricitabine/té nofovir  200 mg une fois par jour /300 mg une fois par jour	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabine	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'emtricitabine/ténofovir et Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ténofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprévir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax sans dasabuvir	↔ emtricitabine	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
		↔ ténofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
↔ paritaprévir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)			
<b>ANTIVIRAUX DU VIH : POTENTIALISATEURS PHARMACOCINETIQUES</b>						
Traitement à base de cobicistat  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le cobicistat.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ ombitasvir ↑ paritaprévir ↑ dasabuvir			L'utilisation concomitante est contre-indiquée (rubrique 4.3).	
<b>INHIBITEUR DE LA HMG CoA REDUCTASE</b>						
Rosuvastatine  5 mg une fois par jour  Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir et inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir ou le	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatine	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	La dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (voir rubrique 4.4).  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprévir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
dasabuvir.	Viekirax sans dasabuvir	↑ rosuvastatine	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	La dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 10 mg (voir rubrique 4.4).
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
		↑ paritaprévir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax.
Pravastatine  10 mg une fois par jour  Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatine	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Diminuer la dose de pravastatine de 50 %.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprévir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax sans dasabuvir	↑ pravastatine	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprévir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatine  Mécanisme : inhibition d'OATP1B/de la BCRP par le paritaprévir  Pitavastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :				L'utilisation concomitante avec la fluvastatine et la pitavastatine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).  Une suspension temporaire de la fluvastatine et de la pitavastatine est recommandée pendant la durée de traitement par Viekirax. Si un traitement par statine est nécessaire pendant la durée du traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine/rosuvastatin e est possible.
		↑ fluvastatine  ↑ pitavastatine				
Lovastatine Simvastatine Atorvastatine  Mécanisme : inhibition d'OATP1B et du CYP3A4.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ lovastatine, simvastatine, atorvastatine				L'utilisation concomitante est contre- indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>						
Ciclosporine  30 mg une fois par jour, dose unique <sup>3</sup>  Mécanisme : l'effet sur la ciclosporine est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP/de la BCRP/de la P- gp par la ciclosporine.	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporine	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8- 18,09)	Au début de la co- administration avec Viekirax, donner 1/5e de la dose totale journalière de ciclosporine une fois par jour avec Viekirax. Surveiller les taux de ciclosporine et ajuster la dose et/ou la fréquence d'administration selon les besoins.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprévir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax sans dasabuvir	↑ ciclosporine	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
↑ paritaprévir		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)		
Tacrolimus  2 mg dose unique <sup>4</sup>  Mécanisme : l'effet sur le tacrolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Au début de la co- administration avec Viekirax, administrer 0,5 mg de tacrolimus une fois par semaine. Surveiller les taux de tacrolimus et ajuster la dose et/ou la fréquence d'administration selon les besoins.  Aucun ajustement posologique n'est ncessaire
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprévir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax sans dasabuvir	↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
↓ paritaprévir						
<b>BETA-ANTAGONISTES INHALES</b>						
Salmétérol  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ salmétérol				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>INSULINO-SECRETEUR</b>						
Repaglinide  Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ repaglinide				Des précautions doivent être prises et une diminution de dose peut être nécessaire pour le repaglinide lorsqu'il est administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
<b>RELAXANTS MUSCULAIRES</b>						
Carisoprodol 250 mg dose unique  Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Viekirax avec dasabuvir	↓ Carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Aucun ajustement posologique du carisoprodol n'est nécessaire : si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprèvir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Cyclobenzaprine 5mg dose unique  Mécanisme : diminution possiblement liée à l'induction du CYP1A2 par le ritonavir	Viekirax avec dasabuvir	↓ cyclobenzap rine	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Aucun ajustement posologique de la cyclobenzaprine n'est nécessaire : si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprèvir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
<b>ANALGESIQUES NARCOTIQUES</b>						
Paracétamol (donné comme dose fixe hydrocodone/ paracétamol)  300 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↔ paracétamo l	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le paracétamol est co- administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprèvir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
Hydrocodone (donnée comme dose fixe hydrocodone/ Paracétamol)  5 mg dose unique  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrocodo ne	1.27 (1.14-1.40)	1.90 (1.72-2.10)	NA	Une diminution de 50% de la dose d'hydrocodone et une surveillance clinique sont recommandées lors de l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		Les variations pour l'ombitasvir, le paritaprèvir et le dasabuvir sont les mêmes que celles pour le paracétamol ci-dessus.				
		Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
<b>OPIOÏDES</b>						
Méthadone  20-120 mg une fois par jour <sup>5</sup>	Viekirax + dasabuvir	↔ R- Méthadone	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la méthadone et Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ S- Méthadone	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprévir/ombitasvir/dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)				
	Viekirax sans dasabuvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Buprénorphine/ naloxone  4-24 mg/1- 6 mg une fois par jour <sup>5</sup>  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et inhibition de l'UGT par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ buprénorphine	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la buprénorphine/ naloxone et Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↑ norbuprénorphine	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxone	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprévir/ dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)				
	Viekirax sans dasabuvir	↑ buprénorphine	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprénorphine	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
↔ naloxone		↔ ombitasvir/paritaprévir (d'après la comparaison de l'étude croisée)				
<b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE (PDE-5)</b>						
Sildénafil (lors de l'utilisation pour le traitement de l'hypertension pulmonaire)  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ sildénafil			L'utilisation concomitante est contre- indiquée (voir rubrique 4.3).	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>						
Oméprazole  40 mg une fois par jour  Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ oméprazole	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Si cliniquement indiqué de plus fortes doses d'oméprazole devraient être utilisées.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprévir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax sans dasabuvir	↓ oméprazole	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ ombitasvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir			
↔ paritaprévir						
Esoméprazole  Lansoprazole  Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↓ ésoméprazole, lansoprazole			Si cliniquement indiqué, de plus fortes doses d'ésoméprazole/lansop razole peuvent être nécessaires.	
<b>SEDATIFS/HYPNOTIQUES</b>						
Zolpidem  5 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le zolpidem.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprévir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
Alprazolam  0,5 mg dose unique  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Une surveillance clinique des patients est recommandée. Une diminution de la dose d'alprazolam peut être envisagée en fonction de la réponse clinique.  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprévir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
Midazolam oral Triazolam  Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ midazolam ou triazolam				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).  Si le midazolam par voie parentérale est co- administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir, une surveillance clinique étroite de la dépression respiratoire et/ou de la sédation prolongée doit être effectuée et un ajustement posologique doit être considéré.
Diazépam  2 mg dose unique  Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓diazépam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le diazépam : si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible.
		↓nordiazépa m	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprévir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir				
<b>HORMONES THYROIDIENNES</b>						
Lévothyroxine  Mécanisme : inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu :  ↑ lévothyroxine				Une surveillance clinique et un ajustement de dose peuvent être nécessaires pour la lévothyroxine.
<ol style="list-style-type: none"> <li>Le lopinavir/ritonavir 800/200 mg une fois par jour (administré le soir) a également été administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir. L'effet sur la C<sub>max</sub> et l'ASC des AAD et du lopinavir a été comparable à celui observé lorsque le lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour était administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.</li> <li>La rilpivirine a également été administrée le soir avec un repas et au coucher 4 heures après le dîner avec Viekirax + dasabuvir dans deux autres groupes de l'étude. L'effet sur l'exposition à la rilpivirine a été comparable à celui observé lorsque la rilpivirine était administrée le matin avec de la nourriture avec Viekirax + dasabuvir (présenté dans le Tableau ci-dessus).</li> <li>La ciclosporine 100 mg administrée seule, 10 mg administrée avec Viekirax et 30 mg administrée avec Viekirax + dasabuvir. Les rapports normalisés pour la dose de la ciclosporine sont présentés pour l'interaction avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.</li> <li>Tacrolimus 2 mg administré seul, 0,5 mg administré avec Viekirax et tacrolimus 2 mg administré avec Viekirax + dasabuvir. Les rapports normalisés pour la dose du tacrolimus sont présentés pour l'interaction avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.</li> <li>Paramètres de normalisation des doses rapportés pour la méthadone, la buprénorphine et la naloxone.</li> </ol>						

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Commentaires cliniques
Remarque : les doses utilisées pour Viekirax et dasabuvir étaient : ombitasvir 25 mg, paritaprévir 150 mg, ritonavir 100 mg une fois par jour et dasabuvir 400 mg deux fois par jour ou 250 mg deux fois par jour. L'exposition au dasabuvir obtenue avec les comprimés de 400 mg et ceux de 250 mg était similaire. Viekirax avec ou sans dasabuvir a été administré en doses répétées dans toutes les études d'interactions médicamenteuses, à l'exception des études d'interactions médicamenteuses avec la carbamazépine, le gemfibrozil, le kétoconazole et le sulfaméthoxazole/triméthoprime.						

### Population pédiatrique

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

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

#### Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

D'extrêmes précautions doivent être prises afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients lorsque Viekirax est utilisé en association avec la ribavirine. Des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine ; par conséquent, la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les partenaires masculins de femmes enceintes. Pour plus d'informations sur la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

*Patientes* : Les femmes en âge de procréer ne doivent pas prendre de ribavirine, à moins d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ribavirine et pendant 4 mois après le traitement. L'éthinylestradiol est contre-indiqué en association avec Viekirax (voir rubriques 4.3 et 4.4).

*Patients et leurs partenaires féminines* : Les patients ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et 7 mois après le traitement.

#### Grossesse

Les données sur l'utilisation de Viekirax chez la femme enceinte sont très limitées. Les études chez les animaux avec l'ombitasvir et le paritaprévir/ritonavir ont montrées des malformations (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez les hommes est inconnu. Viekirax ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.

Si la ribavirine est co-administrée avec Viekirax, les contre-indications liées à l'utilisation de ribavirine pendant la grossesse s'appliquent (voir également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine).

#### Allaitement

On ignore si l'association paritaprévir/ritonavir ou l'ombitasvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de la substance active et des métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). En raison du potentiel du médicament à induire des effets indésirables chez les nourrissons allaités, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Viekirax, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. Pour les patients prenant de la ribavirine, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

## Fertilité

Il n'existe pas de donnée quant à l'effet de Viekirax sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent être informés que des cas de fatigue ont été rapportés au cours du traitement par Viekirax en association avec le dasabuvir et la ribavirine (voir rubrique 4.8).

### **4.8. Effets indésirables**

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

Le profil de sécurité d'emploi repose sur les données cumulées à partir des études cliniques de phases 2 et 3 chez plus de 2 600 patients ayant reçu Viekirax et dasabuvir avec ou sans ribavirine.

Chez les patients traités par Viekirax et dasabuvir avec ribavirine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 20 % des patients) étaient de la fatigue et des nausées. La proportion de patients ayant définitivement arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables était de 0,2% (5/2 044) et 4,8 % (99/2 044) des patients ont eu une réduction de la dose de ribavirine en raison d'effets indésirables.

Chez patients recevant Viekirax en association avec le dasabuvir sans ribavirine, les événements indésirables classiquement associés à la ribavirine (tels que nausée, insomnie, anémie) étaient moins fréquents et aucun patient (0/588) n'a arrêté totalement son traitement en raison d'effets indésirables.

Le profil de sécurité d'emploi de Viekirax et du dasabuvir était similaire chez les patients sans cirrhose et ceux ayant une cirrhose compensée à l'exception de l'augmentation transitoire des taux d'hyperbilirubinémie lorsque la ribavirine faisant partie du traitement.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 3 liste les effets indésirables pour lesquels un lien de causalité entre le paritaprévir/ombitasvir/ritonavir en association avec le dasabuvir et/ou la ribavirine et l'événement indésirable est possible. La plupart des effets indésirables présentés dans le Tableau 3 ont été de sévérité de grade 1 avec Viekirax et les schémas contenant le dasabuvir.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 3. Effets indésirables identifiés avec Viekirax en association avec le dasabuvir avec et sans ribavirine**

Fréquence	Viekirax + dasabuvir + ribavirine* N = 2 044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Fréquent	Anémie	
<i>Affections psychiatriques</i>		
Très fréquent	Insomnie	
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Très fréquent	Nausées	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Très fréquent	Prurit	
Fréquent		Prurit
Rare	Angioedème	Angioedème
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Très fréquent	Asthénie Fatigue	

\*L'ensemble des données inclut tous les patients infectés par un VHC de génotype 1 des études de phases 2 et 3, y compris les patients cirrhotiques.

Remarque : pour les anomalies biologiques, se référer au Tableau 4.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Anomalies biologiques*

Les variations de certains paramètres biologiques sont décrites dans le Tableau 4. Un tableau à entrées parallèles simplifie la présentation, une comparaison directe entre les essais n'étant pas possible au vu des différents schémas d'étude.

**Tableau 4. Sélection d'anomalies biologiques apparues pendant le traitement**

Paramètres biologiques	SAPPHIRE I et II	PEARL II, III et IV	TURQUOISE II (patients cirrhotiques)
	Viekirax et dasabuvir + ribavirine  12 semaines  N = 770 n (%)	Viekirax et dasabuvir  12 semaines  N = 509 n (%)	Viekirax et dasabuvir + ribavirine  12 ou 24 semaines  N = 380 n (%)
<b>ALAT</b>			
> 5 à 20 × LSN* (Grade 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × LSN (Grade 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
<b>Hémoglobine</b>			
< 100 à 80 g/l (grade 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80 à 65 g/l (grade 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (grade 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
<b>Bilirubine totale</b>			
> 3 à 10 × LSN (Grade 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × LSN (Grade 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

\*LSN : Limite supérieure de la normale

#### Élévations des taux sériques d'ALAT

Dans une analyse combinée des études cliniques de Viekirax et du dasabuvir avec et sans ribavirine, 1 % des patients ont présenté des taux sériques d'ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) après le début du traitement. L'incidence de ces élévations ayant été de 26 % chez les femmes prenant des médicaments concomitants contenant de l'éthinylestradiol, ces médicaments sont contre-indiqués avec Viekirax avec ou sans dasabuvir. Aucune augmentation de l'incidence d'élévations des ALAT n'a été observée avec les autres types d'œstrogènes couramment utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple estradiol et œstrogènes conjugués). De manière générale, les élévations des ALAT ont été asymptomatiques, sont survenues au cours des 4 premières semaines de traitement (délai moyen 20 jours, intervalle 8-57 jours) et se sont résolues dans la plupart des cas avec la poursuite du traitement. Deux patients ont arrêté le traitement par Viekirax et le dasabuvir en raison de taux élevés des ALAT, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Trois patients ont interrompu le traitement par Viekirax et dasabuvir pendant un à sept jours, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Dans la majorité des cas, ces élévations des ALAT ont été transitoires et évaluées comme étant liées au médicament. Les élévations des ALAT n'étaient généralement pas associées à des élévations de la bilirubine. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévation des ALAT (voir rubrique 4.4).

#### Élévations des taux sériques de bilirubine

Des élévations transitoires des taux sériques de la bilirubine (majoritairement indirecte) ont été observées chez les patients traités par Viekirax et dasabuvir avec la ribavirine, en lien avec l'inhibition des transporteurs de bilirubine OATP1B1/1B3 par le paritaprévir et avec l'hémolyse induite par la ribavirine. Les élévations de la bilirubine sont survenues après l'initiation du traitement, avec des valeurs maximales à la Semaine 1 de l'étude, et ont généralement disparu en cours de traitement. Les élévations de la bilirubine n'étaient pas associées aux élévations de l'aminotransférase. La fréquence des élévations de la bilirubine indirecte était inférieure chez les patients n'ayant pas reçu de ribavirine.

### *Patients transplantés hépatiques*

Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients infectés par le VHC ayant subi une transplantation hépatique et ayant reçu Viekirax et le dasabuvir et la ribavirine (en addition à leur traitement immunosuppresseur) était similaire à celui des patients ayant été traités par Viekirax et le dasabuvir et la ribavirine dans les études cliniques de phase 3, bien que la fréquence de certains effets indésirables était augmentée. 10 patients (29,4%) ont eu au moins une valeur d'hémoglobine inférieure à 10g/dl après inclusion. 10 patients sur 34 (29,4%) ont eu une modification de la dose de ribavirine en raison d'une diminution de l'hémoglobine et 2,9% (1/34) ont interrompu le traitement par la ribavirine. La modification de dose de ribavirine n'a pas eu d'impact sur les taux de RVS. 5 patients ont eu besoin d'érythropoïétine, tous recevaient une dose quotidienne de 1000 à 1200 mg à l'initiation. Aucun patient n'a reçu de transfusion sanguine.

### *Patients co-infectés VIH/VHC*

Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 était similaire à celui observé chez les patients mono-infectés. Des élévations transitoires de bilirubine totale >3 x LSN (principalement indirecte) sont survenues chez 17 patients (27,0%) ; 15 de ces patients recevaient de l'atazanavir. Aucun des patients ayant une hyperbilirubinémie n'avait présenté d'élévations concomitantes des aminotransférases.

### Effets indésirables rapportés après la commercialisation

Affections hépatobiliaires : des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés pendant le traitement avec Viekirax avec ou sans dasabuvir et avec ou sans ribavirine (voir rubrique 4.4). La fréquence des ces événements est inconnue.

### Population pédiatrique

La sécurité de Viekirax chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. Aucune donnée n'est disponible.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9. Surdosage**

La plus forte dose documentée était une dose unique de 400 mg de paritaprévir (avec 100 mg de ritonavir), 200 mg de ritonavir (avec 100 mg de paritaprévir) et 350 mg d'ombitasvir, administrée à des volontaires sains. Aucune réaction indésirable liée au médicament de l'étude n'a été observée avec le paritaprévir, le ritonavir ou l'ombitasvir. Des augmentations transitoires de la bilirubine indirecte ont été observées aux doses les plus élevées de paritaprévir/ritonavir. En cas de surdosage, il est recommandé d'assurer une surveillance du patient pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux à action directe, code ATC : J05AX67

## Mécanisme d'action

Viekirax, en co-administration avec dasabuvir, associe trois agents antiviraux à action directe aux mécanismes d'action distincts, et dont les profils de résistance ne se recoupent pas, pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de dasabuvir pour les informations sur ses propriétés pharmacologiques.

### *Ritonavir*

Le ritonavir n'est pas actif contre le VHC. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A qui augmente l'exposition systémique au paritaprévir, un substrat du CYP3A.

### *Ombitasvir*

L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC qui est indispensable à la réplication virale.

### *Paritaprévir*

Le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, et NS5B) et qui est essentiel à la réplication virale.

## Activité en culture cellulaire et/ou études biochimiques

### *Ombitasvir*

La CE<sub>50</sub> de l'ombitasvir contre des souches de génotypes 1a-H77 et 1b-Con1 lors de tests sur réplicons du VHC en culture cellulaire était de 14,1 et 5 pM, respectivement. L'activité de l'ombitasvir a été atténuée 11 à 13 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE<sub>50</sub> moyenne de l'ombitasvir contre des réplicons contenant la NS5A provenant d'un panel d'isolats de génotypes 1a et 1b naïfs de traitement était de 0,66 pM (intervalle 0,35 à 0,88 pM ; n = 11) et 1,0 pM (intervalle 0,74 à 1,5 pM ; n = 11), respectivement. Les valeurs de la CE<sub>50</sub> de l'ombitasvir sont de 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2, et 366 pM contre des lignées cellulaires avec réplicons élaborées avec NS5A provenant d'isolats uniques représentant les génotypes 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, et 6a, respectivement.

### *Paritaprévir*

Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE<sub>50</sub> du paritaprévir contre les souches de génotypes 1a-H77 et 1b-Con1 était de 1,0 et 0,21 nM, respectivement. L'activité du paritaprévir a été atténuée 24 à 27 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE<sub>50</sub> moyenne du paritaprévir contre des réplicons contenant la NS3 provenant d'un panel d'isolats de génotypes 1a et 1b naïfs de traitement était de 0,86 nM (intervalle 0,43 à 1,87 nM ; n = 11) et 0,06 nM (intervalle 0,03 à 0,09 nM ; n = 9), respectivement. La valeur de la CE<sub>50</sub> du paritaprévir était de 5,3 nM contre la lignée cellulaire avec réplicon 2a-JFH-1, et les valeurs de la CE<sub>50</sub> étaient de 19, 0,09 et 0,68 nM contre des lignées cellulaires avec réplicons contenant la NS3 provenant d'un isolat unique de chacun des génotypes 3a, 4a, et 6a, respectivement.

Le ritonavir n'a pas montré d'effet antiviral direct sur la réplication de réplicons sous-génomiques du VHC, et la présence de ritonavir n'a pas affecté l'activité antivirale *in vitro* du paritaprévir.

## Résistance

### *En culture cellulaire*

#### Génotype 1

La résistance au paritaprévir et à l'ombitasvir conférée par des variants au niveau de NS3 et NS5A, respectivement, sélectionnés par culture cellulaire ou identifiés lors d'études cliniques de phases 2b et 3 ont fait l'objet d'une caractérisation phénotypique au sein des réplicons de génotype 1a ou 1b appropriés.

Pour le génotype 1a, les substitutions F43L, R155K, A156T, et D168A/F/H/V/Y dans la NS3 du VHC ont réduit la sensibilité au paritaprévir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité du paritaprévir a été réduite de 20, 37, et 17 fois par les substitutions F43L, R155K et A156T, respectivement. L'activité du paritaprévir a été réduite de 96 fois par la substitution D168V, et de 50 à 219 fois par chacune des autres substitutions de D168. L'activité du paritaprévir n'a pas été significativement affectée pour le génotype 1a (inférieure ou égale à 3 fois) par les substitutions uniques V36A/M, V551, Y56H, Q80K ou E357K. Des double variants incluant des combinaisons de V36LM, F43L, Y56H, Q80K ou E357K avec R155K ou une substitution de D168 ont réduit 2 à 3 fois plus l'activité du paritaprévir que la substitution unique R155K ou D168. Pour le réplicon de génotype 1b, l'activité du paritaprévir a été réduite de 76, 159 et 337 fois par les substitutions D168A, D168H, D168V et D168Y respectivement. Y56H seule n'a pas pu être évaluée en raison d'une faible capacité de réplication, l'association de Y56H et D168A/V/Y a cependant réduit de 700 à 4 118 fois l'activité du paritaprévir.

Pour le génotype 1a, les substitutions M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N et M28V + Q30R de la NS5A du VHC ont diminué la sensibilité à l'ombitasvir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité de l'ombitasvir a été réduite de 896, 58 et 243 fois par les substitutions M28T/V et H58D, respectivement, et de 1 326, 800, 155 fois et 1 675 à 66 740 fois par les substitutions Q30E/R, L31V et Y93C/H/N, respectivement. Les combinaisons de Y93H, Y93N ou M28V avec Q30R ont réduit l'activité de l'ombitasvir plus de 42 802 fois. Pour le génotype 1b, les substitutions L28T, L31F/V, de même que Y93H seules ou associées à L28M, R30Q, L31F/M/V ou P58S dans la NS5A du VHC ont diminué la sensibilité à l'ombitasvir. Pour le réplicon de génotype 1b, l'activité de l'ombitasvir a été réduite de moins de 10 fois par des substitutions d'acides aminés aux positions 30 et 31. L'activité de l'ombitasvir a été réduite de 661, 77, 284 et 142 fois par les substitutions L28T, Y93H, R30Q en combinaison avec Y93H, et L31M en combinaison avec Y93H, respectivement. Toutes les autres doubles substitutions de Y93H associées à des substitutions aux positions 28, 31 ou 58 ont réduit de plus de 400 fois l'activité de l'ombitasvir.

#### Génotype 4

Pour le génotype 4a, la résistance au paritaprévir ou à l'ombitasvir de variants au niveau de la NS3 ou de la NS5A, respectivement, sélectionnés à partir de culture cellulaire ont fait l'objet d'une caractérisation phénotypique. Les substitutions R155C, A156T/V, et D168H/V de NS3 du VHC ont réduit 40 à 323 fois la sensibilité au paritaprévir. La sensibilité à l'ombitasvir a été réduite de 21 fois par la substitution L28V dans la NS5A du VHC.

### *Effet des substitutions/polymorphismes du VHC présents à l'inclusion sur le résultat du traitement*

Une analyse groupée de patients infectés par un VHC de génotype 1, qui étaient traités par l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir (un inhibiteur non nucléosidique de NS5B) avec ou sans ribavirine lors d'études cliniques de phases 2b et 3 a été menée afin d'explorer l'association entre la présence de substitutions/polymorphismes dans la NS3-4A, NS5A ou NS5B à l'inclusion et le résultat du traitement aux schémas recommandés.

Sur plus de 500 échantillons de génotype 1a prélevés à l'inclusion dans cette analyse, les variants associés à la résistance les plus fréquemment observés étaient M28V (7,4 %) dans la NS5A et S556G (2,9 %) dans la NS5B. Le polymorphisme Q80K, bien que hautement prévalent au niveau de NS3

(41,2 % des échantillons), ne confère qu'une résistance minimale au paritaprévir. Les substitutions d'acides aminés associés à la résistance aux positions R155 et D168 dans la NS3 ont rarement été observées (moins de 1 %) à l'inclusion. Dans cette analyse, sur plus de 200 échantillons de génotype 1b prélevés à l'inclusion, les variants associés à la résistance les plus fréquemment observés étaient Y93H (7,5 %) dans la NS5A, et C316N (17,0 %) et S556G (15 %) dans la NS5B. Étant donné les faibles taux d'échec virologique observés aux schémas de traitement recommandés pour les patients infectés par un VHC de génotype 1a et 1b, la présence de variants à l'inclusion ne semble avoir qu'un faible impact sur la probabilité d'atteindre une RVS.

#### *Dans les études cliniques*

Parmi les 2 510 patients infectés par un VHC de génotype 1 qui étaient traités par des schémas comportant l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine (pendant 8, 12 ou 24 semaines) dans les études cliniques de phases 2b et 3, 74 patients au total (3 %) ont présenté un échec virologique (essentiellement une rechute post-traitement). Les variants émergeant pendant le traitement et leur prévalence au niveau de ces populations en échec virologique sont présentés dans le Tableau 5. Chez les 67 patients infectés par un VHC de génotype 1a, des variants dans la NS3 ont été observés chez 50 patients, des variants dans la NS5A chez 46 patients, des variants dans la NS5B chez 37 patients, et des variants émergeant pendant le traitement ont été observés pour les 3 classes de médicaments chez 30 patients. Chez les 7 patients infectés par un VHC de génotype 1b, des variants émergeant pendant le traitement ont été observés au niveau de la NS3 pour 4 patients, de la NS5A pour 2 patients, et au niveau de la NS3 et la NS5A pour 1 patient. Aucun patient infecté par un VHC génotype 1b n'a présenté de variants émergeant pendant le traitement pour l'ensemble des 3 classes de médicaments.

**Tableau 5. Substitutions d'acides aminés émergeant pendant le traitement dans l'analyse groupée de schémas de traitement par Viekirax et dasabuvir, avec ou sans RBV, au cours d'études cliniques de phases 2b et 3 (N = 2 510)**

Cible	Substitution d'acides aminés émergente <sup>a</sup>	Génotype 1a N = 67 <sup>b</sup> % (n)	Génotype 1b N = 7 % (n)
NS3	V551c	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	--

a. Observé chez au moins 2 patients du même sous-type.

b. N = 66 pour la cible NS5B.

c. Des substitutions ont été observées en combinaison à d'autres substitutions émergentes en position R155 ou D168 de NS3.

d. Observé en association chez des patients infectés par un VHC de génotype 1b.

e. Observé en association chez 6 % (4/67) des patients.

Remarque : Les variants suivants ont été sélectionnés à partir de culture cellulaire mais n'ont pas émergé pendant le traitement : variants de la NS3 A156T pour le génotype 1a, et R155Q et D168H pour le génotype 1b ; variants de la NS5A Y93C/H pour le génotype 1a, et L31F/V ou Y93H associé à

L28M, L31F/V ou P58S pour le génotype 1b ; et variants de la NS5B Y448H pour le génotype 1a, et M414T et Y448H pour le génotype 1b.

#### Persistence de substitutions associées à la résistance

La persistance de substitutions d'acides aminés de la NS3, NS5A, et NS5B associées à la résistance au paritaprévir, à l'ombitasvir, et au dasabuvir, respectivement a été évaluée lors d'études cliniques de phase 2b menées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1a. Les variants émergeant pendant le traitement par paritaprévir V36A/M, R155K ou D168V ont été observés au niveau de la NS3 chez 47 patients. Les variants émergeant pendant le traitement par ombitasvir M28T, M28V ou Q30R dans la NS5A ont été observés chez 32 patients. Les variants émergeant pendant le traitement par dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N de la NS5B ont été observés chez 34 patients.

Les variants V36A/M et R155K dans la NS3 et les variants M414T et S556G dans la NS5B pouvaient toujours être détectés à la semaine 48 post-traitement, alors que le variant D168V dans la NS3 et tous les autres variants dans la NS5B n'étaient pas observés à la semaine 48 post-traitement. Tous les variants émergeant pendant le traitement dans la NS5A restaient détectables à la semaine 48 post-traitement. En raison de taux élevés de RVS pour le génotype 1b, les tendances relatives à la persistance de variants émergeant pendant le traitement n'ont pu être définies pour ce génotype.

L'absence de détection de virus comportant une substitution associée à la résistance n'exclut pas que le virus résistant soit présent à des niveaux cliniquement significatifs. On ignore l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance de virus comportant des substitutions associées à la résistance à Viekirax et dasabuvir sur un traitement ultérieur.

#### Résistance croisée

On s'attend à une résistance croisée au niveau des inhibiteurs de NS5A, des inhibiteurs de la protéase NS3-4A, et des inhibiteurs non nucléosidiques de NS5B (résistance de classe). L'impact d'un traitement antérieur par ombitasvir, paritaprévir ou dasabuvir sur l'efficacité d'autres inhibiteurs de NS5A, inhibiteurs de la protéase NS3-4A, ou inhibiteurs de NS5B n'a pas été étudié.

#### Efficacité et sécurité clinique

##### *Études cliniques menées chez des patients infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C*

L'efficacité et la sécurité de Viekirax associé au dasabuvir avec et sans ribavirine ont été évaluées lors de sept études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose (Child-Pugh A), menées chez plus de 2 360 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1. Le tableau 6 en présente la synthèse.

**Tableau 6. Études de phase 3, multicentriques internationales menées avec Viekirax et dasabuvir avec ou sans ribavirine (RBV).**

Étude	Nombre de patients traités	génotype du VHC (G)	Résumé du plan de l'étude
<b>Naïfs de traitement, sans cirrhose</b>			
SAPPHIRE I	631	G1	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV Bras B : Placebo
PEARL III	419	G1b	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV Bras B : Viekirax et dasabuvir
PEARL IV	305	G1a	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV Bras B : Viekirax et dasabuvir
<b>Pré-traités par peginterféron + ribavirine, sans cirrhose</b>			
SAPPHIRE II	394	G1	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV Bras B : Placebo
PEARL II (en ouvert)	179	G1b	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV Bras B : Viekirax et dasabuvir
<b>Naïfs de traitement et pré-traités par peginterféron + ribavirine, avec cirrhose compensée</b>			
TURQUOISE II (en ouvert)	380	G1	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV (12 semaines) Bras B : Viekirax et dasabuvir + RBV (24 semaines)
TURQUOISE III (en ouvert)	60	G1b	Viekirax et dasabuvir (12 semaines)

Pour les sept études, la dose de Viekirax était de 25 mg/150 mg/100 mg une fois par jour et celle de dasabuvir était de 250 mg deux fois par jour. Pour les patients ayant reçu la ribavirine, la dose de ribavirine était de 1 000 mg par jour pour les patients pesant moins de 75 kg ou de 1 200 mg par jour pour les patients pesant 75 kg ou plus.

La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal de jugement pour déterminer le niveau de guérison du VHC dans les études de phase 3 et était définie par le caractère non quantifiable ou indétectable de l'ARN-VHC 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). La durée du traitement était fixée pour chaque étude et ne tenait pas compte des niveaux d'ARN-VHC des patients (pas d'algorithme guidé par la réponse). Les valeurs plasmatiques de l'ARN-VHC étaient mesurées au cours des études cliniques par le test VHC COBAS TaqMan (version 2.0), à utiliser avec le High Pure System. La limite inférieure de quantification (LLOQ) était de 25 UI par ml.

#### *Études cliniques chez les adultes naïfs de traitement*

##### SAPPHIRE-I — génotype 1, naïfs de traitement, sans cirrhose

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double-aveugle, contrôlée versus placebo

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines

L'âge médian des patients traités (N = 631) était de 52 ans (intervalle : 18 à 70) ; 54,5 % étaient des hommes ; 5,4 % étaient noirs ; 15,2 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 79,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 15,4 % étaient atteints d'une fibrose portale (F2) et 8,7 % d'une fibrose en pont (F3) ; 67,7 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 32,3 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

**Tableau 7. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de traitement lors de l'étude SAPPHERE-I**

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	456/473	96,4	94,7 à 98,1
Génotype 1a du VHC	308/322	95,7	93,4 à 97,9
Génotype 1b du VHC	148/151	98,0	95,8 à 100,0
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>			
EV pendant le traitement <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Rechute	7/463	1,5	
Autre <sup>b</sup>	9/473	1,9	

<sup>a</sup> Confirmation d'un ARN-VHC  $\geq 25$  UI/ml après avoir été  $< 25$  UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de  $1 \log_{10}$  UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC  $\geq 25$  UI/ml après au moins 6 semaines de traitement.

<sup>b</sup> Le terme « autre » comprend les arrêts de traitement précoces qui ne sont pas dûs à un échec virologique valeurs manquantes pour l'ARN-VHC dans la fenêtre de RVS12.

Aucun patient infecté par le génotype 1b du VHC n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement et un patient infecté par le génotype 1b du VHC a présenté une rechute.

*PEARL-III — génotype 1b, naïfs de traitement, sans cirrhose*

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée avec ribavirine versus sans ribavirine

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines

L'âge médian des patients traités (N = 419) était de 50 ans (intervalle : 19 à 70), 45,8 % étaient des hommes ; 4,8 % étaient noirs ; 9,3 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 73,3 % présentaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 20,3 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 10,0 % d'une fibrose en pont (F3).

**Tableau 8. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b naïfs de traitement au cours de l'étude PEARL III**

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	209/210	99,5	98,6 à 100,0	209/209	100	98,2 à 100,0
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
EV pendant le traitement	1/210	0,5		0/209	0	
Rechute	0/210	0		0/209	0	
Autre	0/210	0		0/209	0	

*PEARL-IV — génotype 1a, naïfs de traitement, sans cirrhose*

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée avec ribavirine versus sans ribavirine

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines

L'âge médian des patients traités (N = 305) était de 54 ans (intervalle : 19 à 70), 65,2 % étaient des hommes ; 11,8 % étaient noirs ; 20,7 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 86,6 % présentaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 18,4 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 17,7 % de fibrose en pont (F3).

**Tableau 9. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a naïfs de traitement au cours de l'étude PEARL IV**

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	97/100	97,0	93,7 à 100,0	185/205	90,2	86,2 à 94,3
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
EV pendant le traitement	1/100	1,0		6/205	2,9	
Rechute	1/98	1,0		10/194	5,2	
Autre	1/100	1,0		4/205	2,0	

*Études cliniques menées chez des adultes précédemment traités par peginterféron + ribavirine*

*SAPPHIRE-II — génotype 1, patients précédemment traités par pegIFN + RBV, sans cirrhose*

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée versus placebo

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines

L'âge médian des patients traités (N = 394) était de 54 ans (intervalle : 19 à 71) ; 49,0 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 21,8 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, et 29,2 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 57,6 % étaient des hommes ; 8,1 % étaient noirs ; 20,6 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 87,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI par ml ; 17,8 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 14,5 % de fibrose en pont (F3) ; 58,4 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 41,4 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

**Tableau 10. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 précédemment traités par peginterféron + ribavirine, lors de l'étude SAPPHERE-II**

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	286/297	96,3	94,1 à 98,4
<b>Génotype 1a du VHC</b>	166/173	96,0	93,0 à 98,9
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0 à 99,8
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	36/36	100	100,0 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4 à 100,0
<b>Génotype 1b du VHC</b>	119/123	96,7	93,6 à 99,9
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3 à 100,0
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	28/28	100	100,0 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9 à 100,0
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>			
EV pendant le traitement	0/297	0	
Rechute	7/293	2,4	
Autre	4/297	1,3	

Aucun patient infecté par le génotype 1b du VHC n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement et 2 patients infectés par le génotype 1b du VHC ont rechuté.

*PEARL-II — génotype 1b, précédemment traités par pegIFN + RBV, sans cirrhose*

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines

L'âge médian des patients traités (N = 179) était de 57 ans (intervalle : 26 à 70) ; 35,2 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 28,5 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, et 36,3 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 54,2 % étaient des hommes ; 3,9 % étaient noirs ; 12,8 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 87,7 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI par ml ; 17,9 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 14,0 % de fibrose en pont (F3).

**Tableau 11. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b précédemment traités par peginterféron + ribavirine, au cours de l'étude PEARL II**

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	86/88	97,7	94,6 à 100,0	91/91	100	95,9 à 100,0
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6 à 100,0	32/32	100	89,3 à 100,0
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3 à 100,0	26/26	100	87,1 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	32/32	100	89,3 à 100,0	33/33	100	89,6 à 100,0
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
EV pendant le traitement	0/88	0		0/91	0	
Rechute	0/88	0		0/91	0	
Autre	2/88	2,3		0/91	0	

TUROUOISE-II – naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec cirrhose compensée

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 ou 24 semaines

L'âge médian des patients traités (N = 380) était de 58 ans (intervalle : 21 à 71) ; 42,1 % étaient naïfs de traitement, 36,1 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 8,2 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, 13,7 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 70,3 % étaient des hommes ; 3,2 % étaient noirs ; 14,7 % présentaient des numérations plaquettaires inférieures à  $90 \times 10^9/l$  ; 49,7 % avaient un taux d'albumine inférieur à 40 g/l ; 86,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 24,7 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 68,7 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 31,3 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

**Tableau 12. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 atteints de cirrhose compensée qui étaient naïfs de traitement ou précédemment traités par PegIFN/RBV**

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir avec RBV					
	12 semaines			24 semaines		
	n/N	%	IC <sup>a</sup>	n/N	%	IC <sup>a</sup>
<b>RVS12 globale</b>	191/208	91,8	87,6 à 96,1	166/172	96,5	93,4 à 99,6
<b>Génotype 1a du VHC</b>	124/140	88,6	83,3 à 93,8	115/121	95,0	91,2 à 98,9
Naïfs de traitement	59/64	92,2		53/56	94,6	
Précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Précédemment rechuteurs au PegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>Génotype 1b du VHC</b>	67/68	98,5	95,7 à 100	51/51	100	93,0 à 100
Naïfs de traitement	22/22	100		18/18	100	
Précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Précédemment rechuteurs au PegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
EV pendant le traitement	1/208	0,5		3/172	1,7	
Rechute	12/203	5,9		1/164	0,6	
Autre	4/208	1,9		2/172	1,21	

<sup>a</sup> Des intervalles de confiance à 97,5 % sont utilisés pour les critères principaux d'efficacité (taux global de RVS12) ; des intervalles de confiance à 95 % sont utilisés pour les autres critères d'efficacité (taux de RVS12 chez les patients infectés par les génotypes 1a et 1b du VHC).

Les taux de rechute chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1a en fonction des constantes biologiques à l'inclusion sont présentés dans le Tableau 13.

**Tableau 13. TURQUOISE-II : Taux de rechute en fonction des constantes biologiques à l'inclusion chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et ayant une cirrhose compensée**

	<b>Bras Viekirax et dasabuvir avec RBV 12 semaines</b>	<b>Bras Viekirax et dasabuvir avec RBV 24 semaines</b>
Nombre de réponders à la fin du traitement	135	113
AFP* < 20 ng/ml, plaquettes ≥ 90 x 10 <sup>9</sup> /l, ET albumine ≥ 35 g/l avant le traitement		
Oui (à tous les paramètres cités ci-dessus)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Non (à tous les paramètres cités ci-dessus)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = Alfa foetoprotéine sérique		

Chez les patients avec les trois constantes biologiques favorables à l'inclusion (AFP < 20 ng/ml, plaquettes ≥ 90 x 10<sup>9</sup>/l, ET albumine ≥ 35 g/l), les taux de rechute étaient similaires qu'ils soient traités pendant 12 ou 24 semaines.

TURQUOISE-III : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec cirrhose compensée

Méthodologie : multicentrique internationale, en ouvert

Traitement : Viekirax et dasabuvir sans ribavirine pendant 12 semaines

60 patients ont été randomisés et traités, et 60/60 (100 %) ont atteint la RVS12. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 14. Principales données démographiques dans TURQUOISE-III**

<b>Caractéristiques</b>	<b>N = 60</b>
Age, médiane (intervalle) années	60,5 (26-78)
Sexe masculin, n (%)	37 (61)
Traitement VHC antérieurs :	
naïf, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Albumine à l'inclusion, médiane g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Taux plaquettaire à l'inclusion, médiane (x 10 <sup>9</sup> /l)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Analyses groupées des études cliniques

*Durabilité de la réponse*

Un total de 660 patients des études cliniques de phases 2 et 3 ont obtenu des résultats en termes d'ARN-VHC aux deux échéances RVS12 et RVS24. Parmi ces patients, la valeur prédictive positive de la RVS12 sur la RVS24 était de 99,8 %.

*Analyse groupée de l'efficacité*

Lors des études cliniques de phase 3, 1 075 patients (dont 181 atteints de cirrhose compensée) infectés par un VHC de génotype 1 ont reçu le schéma recommandé (voir rubrique 4.2). Le Tableau 15 présente les taux de RVS pour ces patients.

Au total, 97 % des patients ayant reçu le schéma recommandé ont obtenu une RVS (parmi eux, 181 patients avec cirrhose compensée ont atteint 97 % de RVS), alors que 0,5 % d'entre eux ont présenté un échappement virologique et 1,2 % une rechute post-traitement.

**Tableau 15. Taux de RVS12 pour les schémas posologiques recommandés par population de patients**

	Génotype 1b du VHC Viekirax et dasabuvir		Génotype 1a du VHC Viekirax et dasabuvir avec RBV	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée
Durée de traitement	12 semaines	12 semaines	12 semaines	24 semaines
Naïfs de traitement	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Précédemment traités par PegIFN + RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)*
Précédemment rechuteurs	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Précédemment répondeurs partiels	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Précédemment répondeurs nuls	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Autres échecs au PegIFN/RBV	0	100 % (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>TOTAL</b>	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+ Les autres types d'échecs à PegIFN/RBV incluent les non-réponses moins bien documentées, rechute/échappement ou autre échec à PegIFN/RBV.

Viekirax sans ribavirine et sans dasabuvir a également été évalué chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b dans les études de phase 2 : M13-393 (PEARL-I) et M12-536. PEARL I a été conduite aux Etats-Unis et en Europe, M12-536 au Japon. Les patients pré-traités étudiés étaient principalement des patients précédemment répondeurs nuls à PegIFN/RBV. Dans PEARL-I, les doses d'ombitasvir, de paritaprévir, de ritonavir étaient de 25 mg, 150 mg, 100 mg une fois par jour, tandis que la dose de paritaprévir était de 100 mg ou 150 mg dans l'étude M12-536. La durée de traitement était de 12 semaines chez les patients naïfs de traitement, 12 à 24 semaines chez les patients pré-traités et de 24 semaines chez les patients cirrhotiques. Au total, 107 des 113 patients non cirrhotiques et 147 des 155 patients cirrhotiques ont atteint la RVS12 après 12 à 24 semaines de traitement.

Viekirax avec ribavirine et sans dasabuvir a été évalué pendant 12 semaines chez des patients naïfs et pré-traités non cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1 dans l'étude de phase 2, M11-652 (AVIATOR). Les doses de paritaprévir étaient de 100 mg et de 200 mg et celle d'ombitasvir de 25 mg. La dose de ribavirine dépendait du poids (1 000 mg à 1 200 mg par jour). Au total, 72 des 79 patients naïfs de traitement (45 des 52 génotypes 1a et 27 des 27 génotypes 1b) et 40 des 45 patients pré-traités (21 des 26 génotypes 1a et 19 des 19 génotypes 1b) ont atteint la RVS12 après 12 semaines de traitement.

#### *Impact de l'ajustement posologique de la ribavirine sur la probabilité de RVS*

Dans les études cliniques de phase 3, 91,5 % des patients n'ont pas eu besoin d'ajustements de dose de ribavirine au cours du traitement. Pour les 8,5 % de patients chez lesquels la dose de ribavirine a été

ajustée au cours de traitement, le taux de RVS (98,5 %) était comparable à celui des patients ayant conservé leur dose initiale de ribavirine pendant tout le traitement.

TURQUOISE-I : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec une co-infection au VIH, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 ou 24 semaines

Se reporter à la rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1. Les patients recevaient un traitement antirétroviral (ARV) stable incluant l'atazanavir boosté par le ritonavir ou le raltégravir, administrés en association avec un traitement de base par ténofovir plus emtricitabine ou lamivudine.

L'âge médian des patients traités (N = 63) était de 51 ans (intervalle : 31 à 69) ; 24 % des patients étaient noirs ; % avaient une cirrhose compensée ; 67 % étaient naïfs de traitement anti-VHC ; 33 % étaient en échec à un précédent traitement par PegIFN/RBV ; 89 % présentaient une infection par un VHC de génotype 1a.

**Tableau 16. RVS12 chez les patients co-infectés par le VIH-1 dans l'étude TURQUOISE-I**

Critère d'évaluation	Viekirax et dasabuvir avec RBV	
	Bras A 12 semaines N = 31	Bras B 24 semaines N = 32
<b>RVS12, n/N (%) [IC<sub>95%</sub>]</b>	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
<b>Résultat chez les patients sans RVS12</b>		
Échec virologique pendant le traitement	0	1
Rechute post-traitement	1	2 <sup>a</sup>
Autre	1	0

a. Selon les analyses des échantillons prélevés lors de l'inclusion et au moment de l'échec virologique, ces échecs virologiques semblent être dus à une réinfection.

Dans l'étude TURQUOISE-I, les taux de RVS12 chez les patients co-infectés par le VHC/VIH-1 ont concordé avec ceux observés dans les études de phase 3 chez les patients mono-infectés par le VHC. 7 des 7 patients infectés par un VHC de génotype 1b et 51 des 56 patients infectés par un VHC de génotype 1a, ont atteint une RVS12. Dans chaque bras, 5 des 6 patients ayant une cirrhose compensée ont atteint une RVS12.

CORAL-I : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV, au moins 12 mois après transplantation hépatique

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine choisie par l'investigateur pendant 24 semaines

La dose de ribavirine était à la discrétion de l'investigateur ; la plupart des patients ayant reçu 600 à 800 mg par jour à l'instauration du traitement et également à la fin du traitement.

Dans l'étude ont été inclus 34 patients (29 infectés par un VHC de génotype 1a et 5 par un VHC de génotype 1b) qui n'avaient pas reçu de traitement de l'hépatite C après la transplantation et qui avaient un score de fibrose METAVIR F2 ou moins. 33 des 34 patients (97,1 %) ont atteint une RVS12 (96,6 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b). Un patient infecté par un VHC de génotype 1a a rechuté après le traitement.

### Étude clinique chez des patients recevant un traitement de substitution aux opioïdes

Dans une étude de phase 2 multicentrique, en ouvert, en un seul bras, 38 patients infectés par un VHC de génotype 1, sans cirrhose, naïfs de traitement ou pré-traités par PegIFN/RBV qui étaient sous doses stables de méthadone (N = 19) ou de buprénorphine +/- naloxone (N = 19) ont reçu Viekirax et le dasabuvir avec la ribavirine pendant 12 semaines. L'âge médian des patients était de 51 ans (intervalle : 26 à 64) ; 65,8 % étaient des hommes et 5,3 % étaient noirs. La plupart des patients (86,8 %) avait un taux initial d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml et la plupart (84,2 %) étaient infectés par un VHC de génotype 1a, 15,8 % avaient une fibrose portale (F2) et 5,3 % une fibrose en pont (F3) et 94,7 % étaient naïfs de traitement anti-VHC.

Au total, 37 des 38 patients (97,4 %) ont atteint une RVS12. Aucun patient n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement ou de rechute.

### Études cliniques chez des patients infectés par le génotype 4 de l'hépatite C chronique

#### PEARL- I – génotype 4, naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV sans cirrhose

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert

Traitement : naïfs de traitement : Viekirax avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines  
précédemment traités par pegIFN + RBV : Viekirax avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines

L'âge médian des patients (N = 135) était de 51 ans (intervalle : 19 à 70) ; 63,7 % étaient naïfs de traitement, 17,0 % étaient répondeurs nuls à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 6,7 % étaient répondeurs partiels à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 12,6 % étaient rechuteurs après le traitement par PegIFN/RBV ; 65,2 % étaient des hommes ; 8,9 % étaient noirs ; 69,6 % présentaient des taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 6,7 % étaient atteints de fibrose en pont (F3).

**Tableau 17. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 4, naïfs de traitement ou précédemment traités par PegIFN/RBV dans l'étude PEARL I**

Résultat du traitement	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir* pendant 12 semaines					
	Naïfs de traitement		Naïfs de traitement		Pré-traités par PegIFN + RBV	
	Avec RBV		Sans RBV		Avec RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>RVS12 globale</b>	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
EV pendant le traitement	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Rechute	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Autre	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

\* Comprimés d'ombitasvir, comprimés de paritaprévir et gélules de ritonavir administrés séparément.

#### AGATE-I : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec cirrhose compensée

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert

Traitement : Viekirax avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 ou 16 semaines

L'âge médian des patients était de 56 ans (intervalle : 32 à 81) ; 50 % étaient naïfs de traitement, 28 % étaient répondeurs nuls à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 10 % étaient répondeurs partiels à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 13 % étaient rechuteurs après le traitement par

PegIFN/RBV ; 70 % étaient des hommes ; 17 % étaient noirs ; 73 % présentaient des taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 17 % avaient un taux plaquettaire inférieur à 90x10<sup>9</sup>/L ; et 4% avaient un taux d'albumine inférieur à 3.5 mg/dL.

**Tableau 18. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 avec cirrhose compensée**

	Ombitasvir + Paritaprévir + Ritonavir avec RBV	
	12 semaines	16 semaines
<b>RVS12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>		
EV pendant le traitement	2 (1/59)	0 (0/61)
Rechute	0 (0/57)	0 (0/59)
Autre	2 (1/59)	2 (1/61)

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Viekirax dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association de Viekirax et dasabuvir ont été évaluées chez des patients adultes sains et des patients atteints d'hépatite C chronique. Le Tableau 19 présente les C<sub>max</sub> et ASC moyennes de multiples doses de Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg pris une fois par jour avec dasabuvir 250 mg pris deux fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains.

**Tableau 19. Moyenne géométrique de C<sub>max</sub>, ASC pour de multiples doses de Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg une fois par jour avec dasabuvir 250 mg pris deux fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains**

	C <sub>max</sub> (ng/ml) (% CV)	ASC (ng*hr/ml) (% CV)
Ombitasvir	127 (31)	1420 (36)
Paritaprévir	1470 (87)	6990 (96)
Ritonavir	1600 (40)	9470 (41)

### Absorption

Ombitasvir, paritaprévir et ritonavir ont été absorbés après administration orale avec une T<sub>max</sub> moyenne d'environ 4 à 5 heures. Alors que l'exposition à l'ombitasvir a augmenté proportionnellement à la dose, l'augmentation des expositions au paritaprévir et au ritonavir était plus que proportionnelle à la dose. L'accumulation est très faible pour l'ombitasvir et elle est d'environ 1,5 à 2 fois pour le ritonavir et le paritaprévir. L'état d'équilibre de l'association est atteint après environ 12 jours d'administration.

La biodisponibilité absolue de l'ombitasvir et du paritaprévir était approximativement de 50 % lorsqu'ils étaient administrés sous forme de Viekirax avec de la nourriture.

### Effet du paritaprévir/ritonavir sur l'ombitasvir et le dasabuvir

En présence de paritaprévir/ritonavir, l'exposition au dasabuvir a diminué d'environ 50 % à 60 % tandis que l'exposition à l'ombitasvir a augmenté de 31 % à 47 %.

### *Effet de l'ombitasvir sur le paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir*

En présence d'ombitasvir, l'exposition au paritaprévir a été un peu modifiée (variation de 5 % à 27 %), tandis que l'exposition au dasabuvir a augmenté d'environ 30 %.

### *Effet du dasabuvir sur le paritaprévir/ritonavir et l'ombitasvir*

En présence de dasabuvir, l'exposition au paritaprévir a augmenté de 50 % à 65 % tandis que l'exposition à l'ombitasvir n'a pas été modifiée.

### *Effets de l'alimentation*

Ombitasvir, paritaprévir et ritonavir doivent être administrés avec de la nourriture. Dans toutes les études cliniques portant sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, l'administration avait lieu avec de la nourriture.

La prise alimentaire a augmenté les expositions (ASC) de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir jusqu'à 82 %, 211 % et 49 %, respectivement et par rapport à l'état à jeun. L'augmentation de l'exposition était semblable quel que soit le type de repas (ex. : à forte teneur en lipides versus teneur modérée) ou l'apport calorique (environ 600 kcal *versus* environ 1 000 kcal). En vue de maximiser l'absorption, Viekirax doit être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en lipides ou en calories.

### Distribution

L'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir se lient très fortement aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas significativement modifiée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Les rapports des concentrations sanguines et plasmatiques chez les hommes allaient de 0,6 à 0,8, indiquant que l'ombitasvir et le paritaprévir étaient préférentiellement distribués dans le compartiment plasmatique du sang total. La liaison de l'ombitasvir aux protéines plasmatiques humaines était d'environ 99,9 %. La liaison du paritaprévir aux protéines plasmatiques humaines était d'environ 97-98,6 %. La liaison du ritonavir aux protéines plasmatiques humaines était supérieure à 99 %.

Des données *in vitro* indiquent que le paritaprévir est un substrat des transporteurs hépatocytaires d'influx, OATP1B1 et OATP1B3 chez l'homme.

### Biotransformation

#### *Ombitasvir*

L'ombitasvir est métabolisé par une hydrolyse des amides suivie d'un métabolisme oxydatif. Suite à l'administration d'une dose unique de 25 mg de <sup>14</sup>C-ombitasvir, la molécule mère inchangée était responsable de 8,9 % de la radioactivité totale dans le plasma humain ; 13 métabolites au total ont été identifiés dans le plasma humain. Ces métabolites ne devraient pas avoir d'activité antivirale ou d'activité pharmacologique autre que celle ciblée.

#### *Paritaprévir*

Le paritaprévir est principalement métabolisé par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP3A5. Suite à l'administration d'une dose orale unique de 200 mg/100 mg de <sup>14</sup>C paritaprévir/ritonavir chez l'homme, la molécule mère était le composant circulant principal, à l'origine d'environ 90 % de la radioactivité du plasma. Au moins 5 métabolites mineurs du paritaprévir ont été identifiés dans la circulation, à l'origine d'environ 10 % de la radioactivité du plasma. Ces métabolites ne devraient pas avoir d'activité antivirale.

### *Ritonavir*

Le ritonavir est principalement métabolisé par le CYP3A et dans une moindre mesure, par le CYP2D6. Presque toute la radioactivité du plasma après administration d'une dose unique de 600 mg d'une solution orale de <sup>14</sup>C-ritonavir chez l'homme était attribuée au ritonavir inchangé.

### Élimination

#### *Ombitasvir*

Suite à l'administration d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, la demi-vie plasmatique moyenne de l'ombitasvir était d'environ 21 à 25 heures. Après administration d'une dose unique de 25 mg de <sup>14</sup>C-ombitasvir, environ 90 % de la radioactivité étaient récupérés dans les fèces et 2 % dans l'urine. La molécule mère sous forme inchangée représentait 88 % de la radioactivité totale récupérée dans les fèces, ce qui indique que l'excrétion biliaire est une voie d'élimination majeure de l'ombitasvir.

#### *Paritaprévir*

Suite à l'administration d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, la demi-vie plasmatique moyenne du paritaprévir était d'environ 5,5 heures. Suite à l'administration d'une dose de 200 mg de <sup>14</sup>C -paritaprévir avec 100 mg de ritonavir, environ 88 % de la radioactivité était retrouvée dans les fèces, la radioactivité étant limitée (8,8 %) dans l'urine. Le paritaprévir est éliminé par deux voies : le métabolisme et l'excrétion biliaire de la molécule initiale.

#### *Ritonavir*

Suite à l'administration d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, la demi-vie plasmatique moyenne du ritonavir était d'environ 4 heures. Suite à l'administration d'une dose de 600 mg d'une solution orale de <sup>14</sup>C -ritonavir, 86,4 % de la radioactivité était retrouvée dans les fèces et 11,3 % de la dose était excrétée dans l'urine.

### Données d'interaction *in vitro*

L'ombitasvir et le paritaprévir n'inhibent pas le transporteur d'anions organiques (OAT1) *in vivo* et ne devraient pas inhiber les transporteurs de cations organiques (OCT1 et OCT2), le transporteur d'anions organiques (OAT3) ou les transporteurs MATE1 et MATE2K (*multidrug and toxin extrusion proteins*) aux concentrations cliniquement pertinentes. Le ritonavir n'inhibe pas OAT1 et il n'est pas attendu qu'il inhibe OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K à des concentrations cliniquement pertinentes.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, une augmentation ou une diminution de 10 ans à partir de 54 ans (âge médian dans les études de phase 3) entraînerait approximativement une variation de 10 % de l'exposition à l'ombitasvir et une variation ≤ 20 % de l'exposition au paritaprévir. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques chez les patients > 75 ans.

#### *Sexe ou poids*

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, les patients de sexe féminin auraient approximative une exposition à l'ombitasvir de 55 % supérieure, au paritaprévir de 100 % supérieure et au ritonavir de 15 % supérieure en comparaison aux patients de sexe masculin. Cependant, aucun ajustement posologique lié au sexe n'est nécessaire. Une variation de

poids de 10 kg à partir de 76 kg (poids médian dans les études de phase 3) entraînerait une variation < 10 % de l'exposition à l'ombitasvir et pas de variation de l'exposition au paritaprévir. Le poids n'est pas un facteur prédictif significatif de l'exposition au ritonavir.

#### *Race ou ethnie*

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, les patients asiatiques avaient une augmentation de l'exposition à l'ombitasvir de 18 % à 21 % supérieure, et une exposition au paritaprévir de 37 à 39 % supérieure en comparaison aux patients non asiatiques. L'exposition au ritonavir était comparable chez les sujets asiatiques et non asiatiques.

#### *Insuffisance rénale*

Les variations des expositions à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique de Viekirax avec ou sans dasabuvir n'est recommandé chez les patients infectés par le VHC atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2). Viekirax n'a pas été étudié chez les patients infectés par le VHC sous dialyse.

La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, paritaprévir 150 mg, et ritonavir 100 mg, avec ou sans dasabuvir 400 mg a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr : 60 à 89 ml/min), modérée (ClCr : 30 à 59 ml/min) et sévère (ClCr : 15 à 29 ml/min).

#### *Suite à l'administration de Viekirax et dasabuvir*

L'exposition à l'ombitasvir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère était comparable à celle des patients avec une fonction rénale normale. Les valeurs de  $C_{max}$  pour le paritaprévir étaient comparables à celle des patients avec une fonction rénale normale, mais les valeurs de l'ASC étaient supérieures de 19 %, 33 % et 45 % chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Les concentrations plasmatiques de ritonavir augmentaient lorsque la fonction rénale était diminuée : les valeurs de  $C_{max}$  et de l'ASC étaient supérieures de 26 % à 42 %, supérieures de 48 % à 80 % et supérieures de 66 % à 144 % chez les patients atteints respectivement d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

#### *Suite à l'administration de Viekirax*

Suite à l'administration de Viekirax, les variations des expositions à l'ombitasvir, au paritaprévir, et au ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère étaient semblables à celles observées lorsque Viekirax était administré avec dasabuvir, et ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.

#### *Insuffisance hépatique*

##### *Suite à l'administration de Viekirax et dasabuvir*

La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprévir 200 mg, et de ritonavir 100 mg, avec dasabuvir 400 mg a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC du paritaprévir, du ritonavir et de l'ombitasvir ont diminué de 29 % à 48 %, 34 % à 38 % et jusqu'à 8 %, respectivement, en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC de l'ombitasvir et du ritonavir ont diminué de 29 % à 30 %, et de 30 % à 33 %, respectivement, les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC du paritaprévir ont augmenté de 26 % à 62 % en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les valeurs moyennes de  $C_{max}$  et de l'ASC du paritaprévir ont augmenté 3,2 à 9,5 fois ; les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  du ritonavir étaient 35 % inférieures et celles de l'ASC étaient 13 % supérieures et les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC de l'ombitasvir ont diminué de 68 % et 54 % respectivement, en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale. Par conséquent, Viekirax ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Suite à l'administration de Viekirax

La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, paritaprévir 200 mg, et ritonavir 100 mg n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C). Les résultats de l'évaluation pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprévir 200 mg, et de ritonavir 100 mg, avec le dasabuvir 400 mg peuvent être extrapolés à l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprévir 200 mg, et de ritonavir 100 mg.

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de Viekirax n'a pas été déterminée chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2).

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

#### *Ombitasvir*

L'ombitasvir et ses principaux métabolites humains inactifs (M29, M36) n'ont pas eu d'effet génotoxique lors d'une série de tests réalisés *in vitro* ou *in vivo*, comprenant des tests de mutation génique sur bactéries, d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains du sang périphérique et un test *in vivo* du micronoyau chez la souris.

L'ombitasvir ne s'est pas révélé carcinogène lors d'une étude de 6 mois chez la souris transgénique, et ce jusqu'à la posologie la plus élevée testée (150 mg/kg/jour), aboutissant à des expositions ASC environ 26 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée de 25 mg.

De même, l'ombitasvir ne s'est pas révélé carcinogène lors d'une étude à 2 ans réalisée chez le rat, et ce jusqu'à l'administration de la posologie la plus élevée testée (30 mg/kg/jour), aboutissant à des expositions à l'ombitasvir environ 16 fois supérieures à celle observées chez l'homme recevant une dose de 25 mg.

L'ombitasvir a induit des malformations chez les lapins ayant été exposés à des doses engendrant des ASC 4 fois plus élevées à celles observées à la dose clinique recommandée. Les malformations de faible incidence étaient principalement ophtalmiques (microphthalmie) et dentaires (absence des incisives). Chez la souris, l'incidence des paupières ouvertes était augmentée chez les fœtus des mères traitées par l'ombitasvir ; cependant, le lien de causalité avec le traitement est incertain. Les principaux métabolites humains inactifs de l'ombitasvir n'ont pas eu d'effet tératogène chez la souris à des expositions environ 26 fois plus élevées par rapport à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée. L'ombitasvir n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez la souris.

L'ombitasvir inchangé était le composant prédominant observé dans le lait de rates, sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient. Le produit dérivé de l'ombitasvir ne traversait quasiment pas le placenta des rates gestantes.

#### *Paritaprévir/ritonavir*

Le paritaprévir s'est révélé être génotoxique lors d'un test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains. Le paritaprévir n'a pas eu d'effet génotoxique lors d'un test de mutation sur

bactéries, et sur deux tests *in vivo* de génotoxicité (test de micronoyaux sur moelle osseuse de rat et test des comètes sur foie de rat).

Le paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet carcinogène lors d'une étude de 6 mois chez la souris transgénique, et ce jusqu'à la posologie la plus élevée testée (300 mg/30 mg /kg/jour), donnant lieu à des expositions ASC au paritaprévir environ 38 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose recommandée de 150 mg. De même, le paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet carcinogène lors d'une étude de 2 ans menée chez le rat, et ce jusqu'à la posologie la plus élevée testée (300 mg/30 mg/kg/jour), donnant lieu à des expositions ASC au paritaprévir environ 8 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose de 150 mg.

Le paritaprévir/ritonavir a induit des malformations (paupières ouvertes) de faible incidence chez la souris exposée à des doses 32 à 8 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée. Le paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet sur la viabilité embryofœtale ou sur la fertilité lorsqu'il était évalué chez le rat exposé à des doses 2 à 8 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée.

Le paritaprévir et le produit de son hydrolyse, M13, étaient les principaux composants observés dans le lait des rates, sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient. Le produit dérivé du paritaprévir ne traversait quasiment pas le placenta chez les rates gestantes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé nu :

Copovidone

Vitamine E succinate de polyéthylène glycol

Monolaurate de propylène glycol

Laurate de sorbitane

Silice colloïdale anhydre (E551)

Fumarate de stéaryle sodique

#### Pelliculage :

Alcool polyvinylique (E1203)

Polyéthylène glycol 3350

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

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

Plaquettes PVC/PE/PCTFE fermées par un film aluminium.

56 comprimés (conditionnement multiple contenant 4 boîtes intérieures de 14 comprimés chacune).

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

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

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

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Royaume-Uni

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

EU/1/14/982/001

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

Date de première autorisation : 15 janvier 2015

#### **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>.