

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

Exviera 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de dasabuvir (sous forme de sodium monohydraté).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 44,9 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé beige, de forme ovale, de 14,0 mm x 8,0 mm de dimensions, et portant la mention « AV2 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Posologie

La dose recommandée de dasabuvir est de 250 mg (un comprimé) deux fois par jour (matin et soir).

Exviera ne doit pas être administré en monothérapie. Exviera doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (voir rubrique 5.1). Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments utilisés en association avec Exviera.

Les médicament(s) co-administré(s) recommandés et la durée de traitement pour Exviera en association sont indiqués dans le Tableau 1.

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

Population de patients	Traitement*	Durée
Génotype 1b, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	12 semaines
Génotype 1a, sans cirrhose	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine*	12 semaines
Génotype 1a, avec cirrhose compensée	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine*	24 semaines (voir rubrique 5.1)
* 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.		

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une dose d'Exviera, la dose prescrite peut être prise dans les 6 heures. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise d'Exviera, 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 aux rubriques 4.4 et 4.5. Pour des informations supplémentaires, voir les rubriques 4.8 et 5.1.

Patients transplantés hépatiques

Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les patients transplantés hépatiques. 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, se référer à la rubrique 4.5.

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse (voir rubrique 5.2). Pour les patients devant être traités par la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des informations concernant son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Exviera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (voir rubriques 4.4 et 4.8). Exviera ne devrait pas être

utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du dasabuvir 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 d'Exviera 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.

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).

L'administration concomitante d'Exviera et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques puissants ou modérés peut diminuer les concentrations plasmatiques du dasabuvir et réduire son effet thérapeutique (voir rubrique 4.5). Des exemples d'inducteurs contre-indiqués sont présentés ci-dessous.

Inducteurs enzymatiques :

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

Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C8 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du dasabuvir et ne doivent pas être co-administrés avec Exviera (voir rubrique 4.5). Des exemples d'inhibiteurs du CYP2C8 contre-indiqués sont présentés ci-dessous.

Inhibiteurs du CYP2C8 :

- gemfibrozil

Exviera est administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Pour les contre-indications avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Exviera n'est pas recommandé en monothérapie et doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement 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 Exviera avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 le lien de causalité en raison de la maladie hépatique avancée sous-jacente, un risque potentiel ne peut être exclu.

Exviera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Exviera ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Pour les patients cirrhotiques :

- Surveiller l'apparition de signes cliniques et de symptômes 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 le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine.

Ces élévations des ALAT ont été significativement plus fréquentes dans le sous-groupe de patients 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 patients recevant d'autres types d'œstrogènes tels que ceux généralement utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple l'estradiol oral et topique et les œstrogènes conjugués) était comparable à celui observé chez les patients n'utilisant pas de médicament 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 une contraception progestative seule ou des méthodes non hormonales) avant l'instauration du traitement par Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Bien que les élévations des ALAT associées au dasabuvir et à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir aient été asymptomatiques, les patients doivent être informés qu'ils doivent surveiller les signes d'alerte précoces d'atteinte hépatique tels que fatigue, faiblesse, manque d'appétit, nausées et vomissements, de signes plus tardifs tels qu'ictères 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 Exviera 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 du dasabuvir n'a pas été établie chez les patients infectés par un VHC de génotypes autres que le génotype 1 ; Exviera ne doit pas être utilisé dans le traitement des patients infectés par des génotypes viraux autres que le génotype 1.

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

La sécurité et l'efficacité d'Exviera ont été établies en association avec l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans ribavirine. La co-administration d'Exviera avec d'autres antiviraux n'a pas été étudiée, et ne peut donc pas être recommandée.

Retraitement

L'efficacité du dasabuvir chez les patients préalablement traités par le dasabuvir, ou par des médicaments susceptibles de présenter un profil de résistance croisée, n'a pas été démontrée.

Utilisation avec des statines

Rosuvastatine

Il est attendu qu'Exviera avec l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir augmentent plus de 3 fois l'exposition à la rosuvastatine. Si un traitement par la rosuvastatine est nécessaire pendant la période de traitement, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (voir rubrique 4.5, Tableau 2).

Pitavastatine et fluvastatine

Les interactions avec la pitavastatine et la fluvastatine n'ont pas été étudiées. Théoriquement, il est attendu que le dasabuvir avec l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir augmentent 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 l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir. Si le traitement par statine est nécessaire pendant la période de 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

Exviera est recommandé en association avec paritaprèvir/ombitasvir/ritonavir, et le ritonavir 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 le dasabuvir.

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 utilisé en association avec le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir s'il est administré en même temps. A noter que l'atazanavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir. 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

l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. A noter que le darunavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Pour l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VIH autres que l'atazanavir et le darunavir se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombistavir/paritaprévir/ritonavir.

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 le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec par conséquent un important d'allongement du QT. Si un inhibiteur de protéase du VIH est ajouté (atazanavir, darunavir), l'exposition à la rilpivirine peut augmenter davantage et cet ajout n'est par conséquent pas recommandé. 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).

Réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Population pédiatrique

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

Lactose

Exviera contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le dasabuvir doit toujours administré en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. 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'effets 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). Les inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique 4.3.

Interactions pharmacocinétiques

Effets potentiels d'Exviera sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Des études d'interactions médicamenteuses *in vivo* ont évalué l'effet du traitement combiné, incluant le ritonavir. La rubrique ci-dessous présente les transporteurs et enzymes du métabolisme spécifiques sur lesquels agit le dasabuvir lorsqu'il est administré en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Se reporter au Tableau 2 pour des informations concernant les interactions médicamenteuses potentielles et les recommandations posologiques pour Exviera administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

Pour plus de détails, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (voir également Tableau 2).

Médicaments transportés par la famille des transporteurs OATP

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour des informations détaillées sur les substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3 et d'OATP2B1 (voir également Tableau 2).

Médicaments transportés par la BCRP

In vivo le dasabuvir est un inhibiteur de la protéine BCRP. L'administration concomitante du dasabuvir et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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). Voir également le Tableau 2 pour des recommandations spécifiques pour la rosuvastatine qui a été évaluée dans une étude d'interaction médicamenteuse.

Médicaments transportés dans l'intestin par la P-gp

Bien que le dasabuvir soit un inhibiteur *in vitro* de la P-gp, aucune modification significative de l'exposition à la digoxine n'a été observée lors de l'administration avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Il ne peut être exclu que l'exposition systémique au dabigatran éxilate soit augmentée par le dasabuvir en raison de l'inhibition de la P-gp intestinale.

Médicaments métabolisés par glucuronidation

Le dasabuvir est un inhibiteur de l'UGT1A1 *in vivo*. L'administration concomitante de dasabuvir avec des 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 pour le raltégravir et la buprénorphine qui ont été évaluées dans des études d'interaction médicamenteuse. Il a également été constaté que le dasabuvir inhibait l'UGT1A4, 1A6 et l'UGT2B7 intestinale *in vivo* et *in vitro* à des concentrations efficaces.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

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

Médicaments métabolisés par le CYP2C9

Le dasabuvir administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet sur l'exposition 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

Le dasabuvir administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 le dasabuvir n'inhibe pas les transporteurs d'anions organiques (OAT1) comme montré par le manque d'interaction avec le ténofovir (substrat d'OAT1). *In vitro* les études ont montré que le dasabuvir n'est pas un inhibiteur 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 le dasabuvir ait un effet sur les médicaments qui sont éliminés essentiellement par voie rénale via ces transporteurs (voir rubrique 5.2).

Effets potentiels d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dasabuvir

Médicaments inhibant le CYP2C8

L'administration concomitante de dasabuvir et de médicaments qui inhibent le CYP2C8 (par exemple tériflunomide, déférasirox) peut augmenter les concentrations plasmatiques du dasabuvir. Les inhibiteurs puissants du CYP2C8 sont contre-indiqués avec le dasabuvir (voir rubrique 4.3 et Tableau 2).

Inducteurs enzymatiques

Il est attendu que l'administration concomitante d'Exviera et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques modérés ou puissants diminue les concentrations plasmatiques du dasabuvir et réduise son effet thérapeutique. Les inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique 4.3 et au Tableau 2.

Le dasabuvir est un substrat de la P-gp et de la BCRP et son métabolite majeur M1 est un substrat d'OCT1 *in vitro*. L'inhibition de la P-gp et de la BCRP ne devraient pas entraîner des augmentations cliniquement pertinentes de l'exposition au dasabuvir (Tableau 2).

Le métabolite M1 du dasabuvir a été quantifié dans toutes les études d'interactions médicamenteuses. Les modifications de l'exposition au métabolite ont généralement concordé avec celles observées avec le dasabuvir à l'exception des études menées avec le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8, dans lesquelles l'exposition au métabolite était diminuée jusqu'à 95 %, et avec la carbamazépine, un inducteur du CYP3A, dans lesquelles l'exposition au métabolite n'était diminuée que jusqu'à 39 %.

Patients traités par anti-vitamine K

La fonction hépatique pouvant être modifiée lors d'un traitement par Exviera avec l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, une surveillance étroite de l'INR (« International Normalised Ratio ») est recommandée.

Études d'interaction médicamenteuse

Les recommandations pour l'administration concomitante d'Exviera avec l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et d'un certain nombre de médicaments sont présentés dans le Tableau 2.

Si un patient traité par Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir 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 Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, les doses devront être réajustées après la fin du traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Le Tableau 2 fournit par le rapport des moyennes des moindres carrés (et son intervalle de confiance à 90 %) l'effet sur la concentration du dasabuvir et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et des médicaments concomitants.

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. Exviera est administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Pour les interactions avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Tableau 2. Interactions entre Exviera avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et d'autres médicaments

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
AMINOSALICYLATE						
Sulfasalazine Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ sulfasalazine				Des précautions sont à prendre quand le sulfasalazine est co- administré avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir /ritonavir.
ANTIARYTHMIQUES						
Digoxine 0,5 mg dose unique Mécanisme : inhibition de la P-gp par le dasabuvir, le paritaprévir et le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ digoxine	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Bien qu’aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, il est recommandé de surveiller de manière appropriée les taux sériques de digoxine.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ 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)	
ANTIBIOTIQUES (USAGE SYSTEMIQUE)						
Sulfaméth- oxazole, triméthopri me 800/160 mg 2 fois par jour Mécanisme : l’augmentatio n de l’exposition	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir /ritonavir	↑ Sulfaméth- oxazole,	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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir/r itonavir
		↑ triméthopri me	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
au dasabuvir peut être due à l'inhibition du CYP2C8 par le triméthoprim		↓ paritaprévir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
AGENTS ANTICANCEREUX						
Enzalutamide Mitotane Mécanisme : induction du CYP3A4 par l'enzalutamid e ou le mitotane.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir				L'utilisation concomitant est contre- indiquée (voir rubrique 4.3).
Imatinib Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu: ↑ imatinib				Une surveillance clinique et une diminution des doses de l'imatinib sont recommandées.
ANTICOAGULANTS						
Warfarine 5 mg dose unique et autres anti- vitamine K	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ R- warfarine	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Bien qu'aucun impact pharmacocinétique de la warfarine ne soit attendu, une surveillance étroite de l'INR est recommandée avec tous les anti- vitamine K. Cela est dû aux modifications de la fonction hépatique lors d'un traitement avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↔ S-warfarine	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ 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)	
Dabigatran étexilate Mécanisme : inhibition de la P-gp intestinale par le paritaprévir et le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ dabigatran étexilate				Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran étexilate. Utiliser avec précautions.
ANTICONVULSIVANTS						
Carbamazépin e	Exviera + ombitasvir/	↔ carbamazé- pine	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	L'utilisation concomitante est

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
200 mg une fois par jour puis 200 mg deux fois par jour Mécanisme : induction du CYP3A4 par la carbamazépin	paritaprévi r/ritonavir	↓ carbamazé- pine 10, 11- époxyde	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,70 (0,64-0,75)	NA	
		↓ paritaprévir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
Phénobarbital Mécanisme : induction du CYP3A4 par le phénobarbital.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ paritaprévir ↓ ombitasvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Phénytoïne Mécanisme : induction du CYP3A4 par la phénytoïne.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ paritaprévir ↓ ombitasvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
S- méphénytoïne Mécanisme : induction du CYP2P19 par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ S-méphénytoïne				Une surveillance clinique et un ajustement posologique peut être nécessaire pour la s- méphénytoïne.
ANTIDÉPRESSEURS						
Escitalopram 10 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ escitalopram	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	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ 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)	
Duloxétine 60 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↓ duloxétine	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le duloxétine Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera +
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
		↓ paritaprévir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
ANTIFONGIQUES						
Kétoconazole 400 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le kétoconazole et le paritaprévir/ri tonavir/ombit	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↑ kétoconazole	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ombitasvir/paritaprév ir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ 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	
HYPOLIPÉMIANTS						
Gemfibrozil 600 mg deux fois par jour Mécanisme : l'augmentatio n de l'exposition au dasabuvir est due à l'inhibition du CYP2C8 et l'augmentatio n de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1 par le gemfibrozil.	Exviera + paritaprévi r/ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	NA	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
		↑ paritaprévir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	
ANTIMYCOBACTERIENS						
Rifampicine Mécanisme : induction du CYP3A4/CY P2C8 par la rifampicine.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
BIGUANIDES ORAUX ANTIHYPERGLYCEMIANTS						
Metformine 500 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/pa ritaprévir/rito navir	↓ 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 Exviera +
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques	
		↓ paritaprévir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	ombitasvir/paritaprévir /ritonavir	
INHIBITEURS DES CANAUX CALCIQUES							
Amlodipine 5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir /ritonavir	↑ 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.	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)		
		↔ 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)		
CONTRACEPTIFS							
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	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ éthinyloestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Les contraceptifs oraux 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)		
		↑ norelgestromine	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)		
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)		
		↔ 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)		
Noréthindrone (pilule à base de progestine uniquement) 0,35 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ 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 la noréthindrone ou pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)		
		↔ 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)		
DIURÉTIQUES							
Furosémide 20 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ furosémide	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Surveiller les effets cliniques ; une diminution de la dose de furosémide allant jusqu'à 50 % peut être	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)		

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↔ paritaprévir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
AGENTS ANTI-VHC						
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	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir /ritonavir	↑ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ 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)	
PRODUITS A BASE DE PLANTES						
Millepertuis (<i>hypericum perforatum</i>) Mécanisme : induction du CYP3A4 par le millepertuis.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE						
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) et au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.						
Atazanavir 300 mg une fois par jour (administré en même temps Mécanisme :	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir. L'atazanavir doit être administré en même temps que Exviera +
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition		↑ paritaprévir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. La dose de ritonavir contenue dans l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir potentialisera la pharmacocinétique de l'atazanavir.
atazanavir / ritonavir 300/100 mg une fois par jour (administré le soir) Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1/B3 et du CYP3A par l'atazanavir et à l'inhibition du CYP3A par la dose supplémentaire de ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. L'administration concomitante de l'atazanavir et Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ 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)	
Darunavir 800 mg une fois (administré en même temps) Mécanisme : inconnu	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ 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, sans ritonavir, administré en même temps que l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir (la dose de ritonavir contenue dans ombitasvir/paritaprévir/ritonavir potentialisera la pharmacocinétique du darunavir). Ce schéma peut être utilisé en l'absence de résistance élargie aux IP (c'est-à-dire,
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ 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)	
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
Mécanisme : inconnu		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	absence de mutations de résistance associées au darunavir), voir également la rubrique 4.4.
		↓ paritaprévir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir / ritonavir 800/100 mg une fois par jour (administré le soir) Mécanisme : inconnu	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Le darunavir en association avec ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir + dasabuvir n'est pas recommandée chez les patients avec une résistance élargie aux IP.
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↓ paritaprévir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
lopinavir/ ritonavir 400/100 mg deux fois par jour ¹ Mécanisme : l'augmentatio n de l'exposition au paritaprévir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	L'association lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour ou 800/200 mg une fois par jour est contre-indiquée avec le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir en raison de l'augmentation de l'exposition au paritaprévir (voir le Résumé des
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
peut être due à l'inhibition du CYP3A/des transporteurs d'efflux par le lopinavir et à la dose plus		↑ paritaprévir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir).
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE						
Rilpivirine ² 25 mg une fois par jour administré le matin, avec de la nourriture Mécanisme : inhibition du CYP3A par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	↑ rilpivirine	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La co-administration d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec 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. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ 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)	
Efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 600/300/200 mg une fois par jour Mécanisme : induction d'enzyme possible par l'éfavirenz.	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	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 traitement contenant de l'éfavirenz est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Névirapine Etravirine	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEUR DE TRANSFERT DE BRIN DE L'INTÉGRASE						
Dolutégravir 50 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	↑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
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, le dasabuvir et l'ombitasvir et à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir
		↔ paritaprévir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltégravir 400 mg deux fois par jour Mécanisme : inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Exviera + ombitasvi r/paritapré vir/ritona vir	↑ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir.
		Aucune variation cliniquement pertinente de l'exposition au dasabuvir, au paritaprévir et à l'ombitasvir (d'après la comparaison des données historiques) n'a été observée pendant la co-administration.				
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES						
Abacavir / lamivudine 600/300 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir /ritonavir
		↓ lamivudine	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ 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)	
Emtricitabine/ ténofovir 200 mg une fois par jour /300 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ 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/ténofov ir ou Exviera + ombitasvir/paritaprévir /ritonavir.
		↔ ténofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ 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)	
INHIBITEUR DE LA HMG CoA REDUCTASE						

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
Rosuvastatine 5 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir et inhibition de la BCRP par le dasabuvir, le paritaprévir et le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↑ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir .
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ 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)	
Pravastatine 10 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir.	Exviera + ombitasvi r/paritapré vir/ritona vir	↑ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprévir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B/de la BCRP par le paritaprévir. Pitavastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir.	Exviera + ombitasvi r/paritapré vir/ritona vir	Non étudié. Attendu : ↑ fluvastatine ↑ pitavastatine ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprévir				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. Si un traitement par statine est nécessaire pendant la durée du traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine ou de rosuvastatine est possible. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
IMMUNOSUPPRESSEURS						
Ciclosporine 30 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↑ 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 d'Exviera et l'ombitasvir/paritaprévi

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
dose unique ³ Mécanisme : l'effet sur la ciclosporine est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et l'augmentatio n de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP/BCR P/P-gp par la ciclosporine.		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	r/ritonavir, donner 1/5e de la dose totale journalière de ciclosporine une fois par jour avec l'ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir. 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↔ 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)	
Tacrolimus 2 mg dose unique ⁴ Mécanisme : l'effet sur le tacrolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/pa ritaprévir/rito navir	↑ 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 dasabuvir et l'ombitasvir/paritapré vir/ritonavir, 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 nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ 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 (0,66-0,88)	
CHELATEURS DE FER						
Déférasirox	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ dasabuvir				Le déférasirox peut augmenter l'exposition au dasabuvir et doit être utilisé avec précautions.
MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUE						
Teriflunomide	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ dasabuvir				Le teriflunomide peut augmenter l'exposition au dasabuvir et doit être utilisé avec précautions.
OPIOÏDES						
Méthadone 20-120 mg une fois par jour ⁵	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ 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 ou Exviera +
		↔ S- Méthadone	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
		↔ ombitasvir/paritaprévir et dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)				ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
Buprénorphi ne/ naloxone 4 à 24 mg/1 à 6 mg une fois par jour ⁵ Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et inhibition de l'UGT par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Exviera + ombitasvi r/paritapré vir/ritona vir	↑ buprénorphin e	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 ou Exviera + ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir.
		↑ norbupré- norphine	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 et dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)				
RELAXANTS MUSCULAIRES						
Carisoprodol 250 mg dose unique Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↓ 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.
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprévir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Cyclobenzapri- ne 5mg dose unique Mécanisme : diminution possiblement liée à l'induction du CYP1A2 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↓ 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.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprévir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
ANALGESIQUES NARCOTIQUES						
Paracétamol (donné comme dose fixe hydrocodone/ paracétamol) 300 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ paracétamol	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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprévir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hydrocodone (donnée comme dose fixe hydrocodone/ Paracétamol	Exviera + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↑ hydrocodone	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

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir		Les variations pour le dasabuvir et l'ombitasvir, le paritaprévir sont les mêmes que celles pour le paracétamol ci-dessus.				Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS						
Oméprazole 40 mg une fois par jour Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir	↓ 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ 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)	
Esoméprazole Lansoprazole Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ ésomeprazole, lansoprazole				Si cliniquement indiqué, de plus fortes doses d'ésoméprazole/lansoprazole peuvent être nécessaires.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES						
Zolpidem 5 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le zolpidem. Aucun justement posologique pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ 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)	
Diazépam 2 mg dose unique Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir	↓ 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.
		↓ nordiazépam	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)	
Alprazolam 0,5 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir	↑ 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

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	d'alprazolam peut être envisagée en fonction de la réponse clinique.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↔ paritaprévir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

HORMONES THYROIDIENNES

Lévothyroxine Mécanisme : inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ lévothyroxine	Une surveillance clinique et un ajustement de dose peuvent être nécessaires pour la lévothyroxine.
---	--	--	---

1. Le lopinavir/ritonavir 800/200 mg une fois par jour (administré le soir) a également été administré avec le dasabuvir plus l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. L'effet sur la C_{max} 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 dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
2. La rilpivirine a également été administrée le soir avec un repas et au coucher 4 heures après le dîner avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir dans 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 Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
3. La ciclosporine 100 mg administrée seule et 30 mg administrée avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les rapports normalisés pour la dose de la ciclosporine sont présentés pour l'interaction avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
4. Le tacrolimus 2 mg administré seul et tacrolimus 2 mg administré avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les rapports normalisés pour la dose du tacrolimus sont présentés pour l'interaction avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
5. Paramètres de normalisation des doses rapportés pour la méthadone, la buprénorphine et la naloxone.

Remarque : les doses utilisées pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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. Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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/triméthoprim.

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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 lorsqu'Exviera 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.

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.

L'éthinylestradiol est contre-indiqué en association avec Exviera (voir rubrique 4.3). Pour plus d'informations sur les méthodes contraceptives hormonales spécifiques, se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Grossesse

Les données sur l'utilisation d'Exviera chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Exviera pendant la grossesse.

Si la ribavirine est co-administrée avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, 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 Exviera et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de dasabuvir 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 Exviera, 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 du dasabuvir 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 Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine.

Chez les patients traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la ribavirine, les effets indésirables les plus souvent rapportées (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 les patients recevant Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir était similaire chez les patients sans cirrhose et ceux ayant une cirrhose compensée, à l'exception d'un taux plus élevé d'hyperbilirubinémie transitoire lorsque la ribavirine faisait partie du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 3 liste les effets indésirables pour lesquels un lien de causalité entre le dasabuvir, en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans 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 Exviera et les schémas contenant l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

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 Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ou l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine

Fréquence	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine* N = 2 044	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 phases 2 et 3 des essais, 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 liées au traitement

Paramètres biologiques	SAPPHIRE I et II	PEARL II, III et IV	TURQUOISE II (patients cirrhotiques)
	Exviera et ombitasvir/paritaprévir /ritonavir + ribavirine 12 semaines N = 770 n (%)	Exviera et ombitasvir/paritaprévir /ritonavir 12 semaines N = 509 n (%)	Exviera et ombitasvir/paritaprévir /ritonavir + ribavirine 12 ou 24 semaines N = 380 n (%)
ALAT			
> 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 %)
Hémoglobine			
< 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 %)
Bilirubine totale			
> 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 d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Aucune augmentation de l'incidence d'élévations des ALAT n'a été observée avec les autres types d'œstrogènes systémiques 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 Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en raison de taux élevés des ALAT, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Trois patients ont interrompu le traitement par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 à Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. 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 Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine (en addition à leurs médicaments immunosuppresseurs) était similaire à celui des patients ayant été traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 10 g/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 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 Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans ribavirine (voir rubrique 4.4). La fréquence de ces événements est inconnue.

Population pédiatrique

La sécurité d'Exviera 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 2 g de dasabuvir administrée à des volontaires sains. Aucune réaction indésirable ou anomalie biologique cliniquement significative liée au médicament à l'étude n'ont été observées. 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 : J05AX16

Mécanisme d'action

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC codée par le gène NS5B, qui est indispensable à la réplication du génome viral.

La co-administration de dasabuvir avec de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour les informations sur ses propriétés pharmacologiques.

Activité en culture cellulaire et études biochimiques

Lors de tests sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE_{50} de dasabuvir contre des souches de génotypes 1a-H77 et 1b-Con1 était de 7,7 et 1,8 nM, respectivement. L'activité du réplicon du dasabuvir était atténuée 12 à 13 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE_{50} moyenne du dasabuvir contre les réplicons contenant la NS5B provenant d'un panel d'isolats de génotype 1a et 1b naïfs de traitement était de 0,77 nM (intervalle 0,4 à 2,1 nM ; $n = 11$) et 0,46 nM (intervalle 0,2 à 2 nM ; $n = 10$), respectivement. Lors d'un test biochimique, le dasabuvir a inhibé un panel de polymérases des génotypes 1a et 1b avec une valeur de CI_{50} de 4,2 nM (intervalle 2,2 à 10,7 ; $n = 7$).

Lors de tests sur réplicons de VHC en culture cellulaire, les valeurs de CE_{50} du métabolite M1 du dasabuvir étaient de respectivement 39 nM et 8 nM contre les souches de génotype 1a-H77 et 1b-Con1 et l'activité du métabolite M1 a été atténuée de 3 à 4 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans les tests biochimiques, le dasabuvir a présenté une activité réduite contre les polymérases NS5B du VHC de génotypes 2a, 2b, 3a et 4a (valeurs de CI_{50} de 900 nM à $> 20 \mu M$).

Résistance

En culture cellulaire

La résistance au dasabuvir conférée par des variants au niveau de la NS5B, 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 des génotypes 1a ou 1b appropriés.

Pour le génotype 1a, les substitutions C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, et Y561H dans la NS5B du VHC ont réduit la sensibilité au dasabuvir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité du dasabuvir a été réduite de 21 à 32 fois par les substitutions M414T, S556G ou Y561H ; de 152 à 261 fois par les substitutions A553T, G554S ou S556R ; et de 1472 et 975 fois par les substitutions C316Y et Y448H, respectivement. G558R et D559G/N ont été observées en tant que substitutions émergeant pendant le traitement mais l'activité du dasabuvir contre ces variants n'a pas pu être évaluée en raison d'une faible capacité de réplication. Pour le génotype 1b, les substitutions C316N, C316Y, M414T, Y448H, et S556G de la NS5B du VHC ont réduit la sensibilité au dasabuvir. L'activité du dasabuvir a été réduite de 5 et 11 fois par C316N et S556G, respectivement ; de 46 fois par M414T ou Y448H ; et de 1569 fois par les substitutions C316Y au niveau du réplicon de génotype 1b. L'activité du dasabuvir a été totalement conservée contre les réplicons portant des substitutions S282T au niveau

du site de liaison nucléosidique, M423T au niveau de la partie inférieure du "pouce", et P495A/S, P496S ou V499A au niveau de la partie supérieure du "pouce".

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 le dasabuvir, l'ombitasvir et le paritaprévir avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phases 2b et 3 a été menée afin d'explorer l'association entre la présence de substitutions/polymorphismes de 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 %) de NS5A et S556G (2,9 %) dans la NS5B. Le polymorphisme Q80K, bien que hautement prévalent au niveau de la 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 de la NS3 ont rarement été observés (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 %) de 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 le dasabuvir, l'ombitasvir et le paritaprévir 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 de 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 lors du traitement ont été observés pour les 3 classes des 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 de génotype 1b n'a présenté de variants émergeant pendant le traitement pour l'ensemble des 3 classes des médicaments.

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

Cible	Substitution d'acides aminés émergente ^a	Génotype 1a N = 67 ^b % (n)	Génotype 1b N = 7 % (n)
NS3	V551c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^e	9 (6)	--
	Q30R ^e	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.

Note : 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.

Persistance de substitutions associées à la résistance

La persistance de substitutions d'acides aminés de la NS5B, NS5A et NS3 associées à la résistance au dasabuvir, à l'ombitasvir et au paritaprévir 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 le dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N ont été observés pour la NS5B chez 34 patients. 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 V36A/M et R155K de NS3 et les variants M414T et S556G de NS5B pouvaient toujours être détectés à la semaine 48 post-traitement, alors que le variant D168V de NS3 et tous les autres variants de NS5B n'étaient pas observés à la semaine 48 post-traitement. Tous les variants émergeant pendant le traitement de 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'exclue 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 Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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

L'efficacité et la sécurité d'Exviera associé à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans ribavirine a été évaluée lors de sept études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose compensée (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 Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine (RBV).

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

Pour les sept études, la dose d'Exviera était de 250 mg deux fois par jour et celle d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir était de 25 mg/150 mg/100 mg une 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.

SAPPHERE-I — génotype 1, naïfs de traitement

SAPPHERE-I était une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée versus placebo conduite chez 631 patients adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, sans cirrhose. Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir était administré pendant 12 semaines, en association avec la ribavirine. Les patients randomisés dans le bras placebo ont reçu le placebo pendant 12 semaines, après lesquelles ils recevaient en ouvert Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine 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 ; 16,2 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m² ; 15,2 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 69,3 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 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.

Le tableau 7 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de traitement recevant Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude SAPPHERE-I.

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	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC _{95%}
RVS12 globale	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
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV pendant le traitement ^a	1/473	0,2	
Rechute	7/463	1,5	
Autre ^b	9/473	1,9	

^a Confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de 1 log₁₀ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après au moins 6 semaines de traitement.

^b Le terme « autre » comprend les arrêts de traitement précoces qui ne sont pas dûs à un échec virologique et les 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

PEARL-III était une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée menée chez 419 adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C sans cirrhose. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine 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 ; 16,5 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m² ; 9,3 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 79,0 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 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).

Le tableau 8 présente les taux de RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b naïfs de traitement ayant reçu Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ribavirine, ou Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir sans ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude PEARL III. Lors de cette étude, les taux de RVS12 étaient semblables entre les traitements Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir sans ribavirine (100 %) et Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ribavirine (99,5 %).

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	Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC ₉₅ %	n/N	%	IC ₉₅ %
RVS12 globale	209/210	99,5	98,6 à 100,0	209/209	100,0	98,2 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	1/210	0,5		0/209	0	
Rechute	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV — génotype 1a, naïfs de traitement

PEARL-IV était une étude randomisée, multicentrique internationale, contrôlée, en double aveugle menée chez 305 adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le génotype 1a du virus de l'hépatite C sans cirrhose. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:2 pour recevoir un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans ribavirine 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 ; 19,7 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m² ; 20,7 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 69,2 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 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).

Le Tableau 9 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1a naïfs de traitement ayant reçu Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude PEARL IV. Le traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir sans ribavirine n'était pas non-inférieur à celui par Exviera et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ribavirine.

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	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC ₉₅ %	n/N	%	IC ₉₅ %
RVS12 globale	97/100	97,0	93,7 à 100,0	185/205	90,2	86,2 à 94,3
Résultat pour les patients sans RVS12						
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, précédemment traités par peginterféron + ribavirine

SAPPHIRE-II était une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 394 patients atteints d'une infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C sans cirrhose n'ayant pas atteint de RVS lors d'un précédent traitement par PegIFN/RBV. Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association à la ribavirine a été administré pendant 12 semaines. Les patients randomisés dans le bras placebo ont reçu le placebo pendant 12 semaines, après lesquelles ils ont reçu Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association à la ribavirine 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 ; 19,8 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m² ; 20,6 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 89,6 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 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.

Le Tableau 10 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 précédemment traités recevant Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude SAPPHIRE-II.

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	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC ₉₅ %
RVS12 globale	286/297	96,3	94,1 à 98,4
Génotype 1a du VHC	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
Génotype 1b du VHC	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
Résultat pour les patients sans RVS12			
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 peginterféron + ribavirine

PEARL-II était une étude randomisée, multicentrique internationale, en ouvert menée chez 179 adultes atteints d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C sans cirrhose n'ayant pas obtenu de RVS lors d'un précédent traitement par PegIFN/RBV. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine 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 ; 21,8 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m² ; 12,8 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 90,5 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 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).

Le Tableau 11 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1b précédemment traités ayant reçu Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude PEARL II. Dans cette étude, le taux de RVS12 était comparable pour Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine et Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine (97,7 %).

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	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC ₉₅ %	n/N	%	IC ₉₅ %
RVS12 globale	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
Résultat pour les patients sans RVS12						
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	

Étude clinique chez les patients avec cirrhose compensée

TURQUOISE-II — génotype 1, patients naïfs de traitement ou précédemment traités par peginterféron + ribavirine avec cirrhose compensée

TURQUOISE-II était une étude randomisée, multicentrique internationale, en ouvert menée exclusivement chez 380 patients infectés par un VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A) qui étaient naïfs de traitement, ou n'avaient pas atteint une RVS lors d'un précédent traitement par PegIFN/RBV. Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine était administré 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 ; 28,4 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m² ; 14,7 % présentaient des numérations plaquettaires inférieures à 90 x 10⁹/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 ; 81,8 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 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.

Le Tableau 12 présente les taux de RVS 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.

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	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV					
	12 semaines			24 semaines		
	n/N	%	IC ^a	n/N	%	IC ^a
RVS12 globale	191/208	91,8	87,6 à 96,1	166/172	96,5	93,4 à 99,6
Génotype 1a du VHC	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	
Génotype 1b du VHC	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	
Résultat pour les patients sans RVS12						
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	

a. 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

	Bras Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV 12 semaines	Bras Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV 24 semaines
Nombre de répondeurs à la fin du traitement	135	113
AFP* < 20 ng/ml, plaquettes $\geq 90 \times 10^9/l$, ET albumine $\geq 35 g/l$ 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 $\geq 90 \times 10^9/l$, ET albumine ≥ 35 g/l), les taux de rechute étaient similaires qu'ils soient traités pendant 12 ou 24 semaines.

TURQUOISE-III : Etude clinique chez des patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1b sans RBV

TURQUOISE-III est une étude de phase 3b, menée en ouvert, à un bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité de Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (sans ribavirine) administrés pendant 12 semaines chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 1b, naïfs ou précédemment traités par PegIFN/RBV et ayant une cirrhose compensée. 60 patients ont été randomisés et traités, et 60/60 (100 %) ont atteint la RVS12. Les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14. Principales données démographiques dans TURQUOISE-III

Caractéristiques	N = 60
Age, médiane (intervalle) années	60,5 (26-78)
Sexe masculin, n (%)	37 (61)
Génotype IL28B Non-CC, n (%)	50 (83)
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 ($\times 10^9/l$)	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 le génotype 1 du VHC 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

Durée de traitement	Génotype 1b du VHC Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		Génotype 1a du VHC Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée
	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 rechuteur	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Précédemment répondeur partiel	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Précédemment répondeur nul	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Autres échecs au PegIFN/RBV	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+ Les autres types d'échecs à PegIFN/RBV incluent les échecs (non-réponse, rechute ou échappement) moins bien documentés ou d'autres échecs à PegIFN.

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.

Étude clinique chez des patients avec une co-infection par un VHC de génotype 1 et le VIH-1

Dans une étude clinique en ouvert (TURQUOISE-I), la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 ou 24 semaines par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine ont été évaluées chez 63 patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 et infectés par le VIH-1. 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 : 31-69) ; 24 % des patients étaient noirs ; 81 % étaient infectés par un VHC de génotype IL28B non CC ; 19 % 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.

Le Tableau 16 montre les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 et co-infectés par le VIH-1 dans l'étude TURQUOISE-I.

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

Critère d'évaluation	Bras A 12 semaines N = 31	Bras B 24 semaines N = 32
RVS12, n/N (%) [IC ₉₅ %]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Résultat chez les patients n'atteignant pas de RVS12		
Échec virologique pendant le traitement	0	1
Rechute post-traitement	1	2 ^a
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 présentant une cirrhose compensée ont obtenu une RVS12.

Étude clinique chez des patients transplantés hépatiques

Dans l'étude CORAL-I, la sécurité et l'efficacité d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec de la ribavirine administrés pendant 24 semaines ont été étudiées chez 34 patients infectés par un VHC de génotype 1 et ayant reçu une transplantation hépatique au moins 12 mois avant l'inclusion. 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 chronique 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 prétraités par PegIFN/RBV qui étaient sous doses stables de méthadone (N = 19) ou de buprénorphine avec ou sans naloxone (N = 19) ont reçu Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et la ribavirine pendant 12 semaines. L'âge médian des patients était de 51 ans (intervalle : 26-64) ; 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, 68,4 % étaient de génotype IL28B non CC, 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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 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 d'Exviera et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ont été évaluées chez des patients adultes sains et des patients atteints d'hépatite C chronique. Le Tableau 17 présente les C_{max} et ASC moyennes de multiples doses d'Exviera 250 mg pris deux fois par jour avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg pris une fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains.

Tableau 17. Moyenne géométrique de C_{max} , ASC pour de multiples doses d'Exviera 250 mg pris deux fois par jour et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg pris une fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains

	C_{max} (ng/ml) (CV%)	ASC (ng*hr/ml) (CV%)
Dasabuvir	1 030 (31)	6 840 (32)

Absorption

Dasabuvir a été absorbé après administration orale avec une T_{max} moyenne d'environ 4 à 5 heures. L'exposition au dasabuvir a augmenté proportionnellement à la dose et l'accumulation est très faible. L'état d'équilibre du dasabuvir co-administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir est atteint après environ 12 jours d'administration.

Effets de l'alimentation

Dasabuvir doit être administré avec de la nourriture. Dans toutes les études cliniques portant sur le dasabuvir, l'administration avait lieu avec de la nourriture.

La prise alimentaire a augmenté l'exposition (ASC) du dasabuvir jusqu'à 30 % 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, Exviera doit être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en lipides ou en calories.

Distribution

Dasabuvir se lie 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 l'homme allaient de 0,5 à 0,7, indiquant que le dasabuvir était préférentiellement distribué dans le compartiment plasmatique du sang total. La liaison du dasabuvir aux protéines plasmatiques humaines était supérieure à 99,5 %, et celle du métabolite majeur M1 du dasabuvir était de 94,5 % sur un intervalle de concentrations allant de 0,05 à 5 µg/ml. A l'état d'équilibre, le rapport des expositions du M1 au dasabuvir est approximativement de 0,6. En tenant compte de la liaison aux protéines et de l'activité *in vitro* du M1 contre le génotype 1 du VHC, sa contribution à l'efficacité devrait être similaire de celle du dasabuvir. De plus, M1 est un substrat de la famille des transporteurs d'influx hépatique OATP et OCT1 et ainsi, la concentration des hépatocytes et par conséquent la contribution à l'efficacité, peut être plus grande que le dasabuvir.

Biotransformation

Le dasabuvir est principalement métabolisé par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par le CYP3A. Suite à l'administration d'une dose de 400 mg de ¹⁴C-dasabuvir chez l'homme, le dasabuvir inchangé était le composant majeur (environ 60 %) de la radioactivité due au médicament dans le plasma. Sept métabolites ont été identifiés dans le plasma. Le métabolite plasmatique le plus abondant était M1, qui représentait 21 % de la radioactivité (ASC) due au médicament dans la circulation après une dose unique ; il est formé essentiellement via un métabolisme oxydatif médié par le CYP2C8.

Élimination

Suite à l'administration du dasabuvir avec ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, la demi-vie plasmatique moyenne du dasabuvir était d'environ 6 heures. Suite à l'administration d'une dose de 400 mg de ¹⁴C - dasabuvir, environ 94 % de la radioactivité était retrouvée dans les fèces, la radioactivité étant limitée (environ 2 %) dans l'urine. Le dasabuvir inchangé et M1 représentent respectivement 26,2 % et 31,5 % de la dose totale dans les fèces. M1 est principalement éliminé par excrétion biliaire avec une contribution de la glucuronidation médiée par UGT et, dans une moindre mesure, par un métabolisme oxydatif.

Le dasabuvir n'inhibe pas le transporteur d'anions organiques (OAT1) *in vivo* et ne devrait pas inhiber les transporteurs de cations organiques (OCT2), le transporteur d'anions organiques (OAT3) ou les transporteurs MATE1 et MATE2K (*multidrug and toxin extrusion proteins*) aux concentrations cliniquement pertinentes ; par conséquent, Exviera n'a pas d'effet sur les médicaments transportés par ces protéines.

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 une variation < 10 % de l'exposition au dasabuvir. 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 sujets féminins auraient une exposition au dasabuvir approximativement 14 à 30 % supérieure à celle des sujets masculins. Une variation de poids corporel de 10 kg à partir de 76 kg (poids médian dans les études de phase 3) entraînerait une variation <10 % de l'exposition au dasabuvir.

Race ou ethnie

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, les patients asiatiques avaient une exposition au dasabuvir 29 % à 39 % supérieure à celle des patients non-asiatiques.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprèvir 150 mg, et de 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), par rapport aux patients avec une fonction rénale normale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, les valeurs moyennes de l'ASC étaient supérieures respectivement de 21 %, 37 % et 50 %. Les valeurs de l'ASC du métabolite M1 du dasabuvir étaient inférieures respectivement de 6 %, 10 % et 13 %.

Les variations de l'exposition au dasabuvir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'inquiètent pas de variation cliniquement significative des expositions dans ce groupe de patients. Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

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

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, les valeurs de l'ASC de dasabuvir étaient respectivement 17 % supérieures, 16 % inférieures, et 325 % supérieures. Les valeurs de l'ASC du métabolite M1 du dasabuvir étaient respectivement inchangées, 57 % inférieures et 77 % supérieures. La liaison aux protéines plasmatiques du dasabuvir et de son métabolite M1 n'étaient pas significativement différentes chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux patients contrôle sains (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'Exviera et d'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dasabuvir n'a 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 du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Dasabuvir ne s'est pas révélé carcinogène lors d'une étude de 6 mois chez les souris transgéniques, et ce jusqu'à la posologie la plus élevée testée (2 g/kg/jour), aboutissant à des expositions ASC au dasabuvir environ 19 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée de 500 mg (250 mg deux fois par jour).

De même, le dasabuvir 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 (800 mg/kg/jour), aboutissant à des expositions au dasabuvir environ 19 fois supérieures à celle observées chez l'homme recevant une dose de 500 mg.

Dasabuvir n'a eu aucun effet sur la viabilité embryo-fœtale ou sur la fertilité lors de son évaluation chez les rongeurs et n'a pas eu d'effet tératogène sur deux espèces. Aucun effet nocif n'a été reporté sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture. La plus haute dose de dasabuvir testée a entraîné des expositions égales à 16 à 24 fois (pour la rate) ou à 6 fois (pour le lapin) les expositions observées chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

Le dasabuvir était le composant prédominant retrouvé dans le lait des rates, sans effet sur le raton. La demi-vie d'élimination dans le lait de la rate était légèrement plus courte que dans le plasma, l'ASC était environ 2 fois supérieure à celle dans le plasma. Etant donné que le dasabuvir est un substrat de la BCRP, la distribution dans le lait pourrait changer si ce transporteur est inhibé ou induit par la co-administration avec d'autres médicaments. Le produit dérivé du dasabuvir n'a quasiment pas traversé le placenta des rates gestantes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline (E460(i))

Lactose monohydraté

Copovidone

Croscarmellose sodique

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol 3350

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (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

Les comprimés pelliculés Exviera sont conditionnés dans des 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

M Maidenhead

SL6 4UB

Royaume-Uni

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

EU/1/14/983/001

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/>.

ANNEXE II

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin d'évaluer le risque de récurrence du carcinome hépatocellulaire associé à Exviera, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude devra être soumis pendant le 2ème trimestre de l'année 2021.	Q2 2021

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étui extérieur multiple contenant 56 (4 boîtes de 14) comprimés pelliculés – avec cadre bleu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exviera 250 mg, comprimé pelliculé
dasabuvir

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de dasabuvir (sous forme de sodium monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 56 comprimés pelliculés(4 boîtes de 14)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Prendre **un** comprimé le matin.
Prendre **un** comprimé le soir.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

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

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume-Uni

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

EU/1/14/983/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

exviera

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

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

PC :
SN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte de 14 comprimés pelliculés – sans cadre bleu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exviera 250 mg, comprimé pelliculé
dasabuvir

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de dasabuvir (sous forme de sodium monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Prendre **un** comprimé le matin.
Prendre **un** comprimé le soir.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume-Uni

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

EU/1/14/983/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

exviera

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exviera 250 mg, comprimé
dasabuvir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Ltd

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Exviera 250 mg, comprimé pelliculé dasabuvir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Exviera et dans quel cas est-il utilisé ?

Exviera est un médicament antiviral utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatite C chronique (long terme) (une maladie infectieuse qui endommage le foie, causée par le virus de l'hépatite C). Il contient la substance active dasabuvir.

Exviera agit en empêchant le virus de l'hépatite C de se multiplier et d'infecter de nouvelles cellules, éliminant ainsi le virus de votre sang au bout d'un certain temps.

Les comprimés d'Exviera ne doivent pas être pris seuls. Ils sont toujours pris avec un autre médicament antiviral contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Certains patients prendront également un médicament antiviral appelé ribavirine. Votre médecin parlera avec vous des médicaments prendre avec Exviera.

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments antiviraux que vous prenez avec Exviera. Si vous avez des questions à propos des médicaments que vous prenez, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exviera ?

Ne prenez jamais Exviera :

- Si vous êtes allergique au dasabuvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez des problèmes de foie sévères autres que l'hépatite C.
- Si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans le tableau suivant. Des effets graves ou engageants le pronostic vital peuvent survenir si Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sont pris avec ces médicaments. Ces médicaments peuvent modifier la façon dont Exviera et

ombitasvir/paritaprévir/ritonavir agissent et Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir peuvent modifier la façon dont ces autres médicaments agissent.

Médicaments à ne jamais prendre avec Exviera	
Médicament ou substance active	Utilisation du médicament
carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital	traitement de l'épilepsie
éfavirenz, étravirine, névirapine	traitement de l'infection par le VIH
enzalutamide	traitement du cancer de la prostate
médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la plupart des pilules contraceptives et des anneaux vaginaux utilisés pour la contraception	contraception
gemfibrozil	traitement de l'hyperlipidémie (réduction du cholestérol et des autres graisses du sang)
mitotane	traitement de certains cancers malins des glandes surrénales
rifampicine	traitement des infections bactériennes
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	médicament à base de plantes indiqué pour l'anxiété et la dépression légère. Ce médicament est disponible sans ordonnance

Ne prenez jamais Exviera si l'une des mentions ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Exviera.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Exviera :

- si vous êtes atteint d'une maladie du foie autre que l'hépatite C ;
- si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement.

Lorsque vous prenez Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, informez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants car cela pourrait être un signe d'aggravation des problèmes de foie :

- vous avez des nausées (mal au cœur), des vomissements ou une perte d'appétit.
- vous remarquez un jaunissement de votre peau ou du blanc de l'œil.
- vos urines sont plus foncées que d'habitude.
- vous êtes confus
- vous remarquez un gonflement de votre abdomen

Si vous êtes concerné(e) par l'une des mentions ci-dessus (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Exviera.

Analyses de sang

Votre médecin demandera la réalisation d'analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Exviera. Il pourra ainsi :

- Déterminer quels autres médicaments vous devez prendre avec Exviera, et pendant combien de temps.

- Confirmer que votre traitement a été efficace et vérifier l'absence du virus de l'hépatite C dans votre organisme.
- Vérifier la présence éventuelle d'effets indésirables d'Exviera ou des autres médicaments antiviraux qu'il vous a prescrit avec Exviera (tels que « ombitasvir/paritaprévir/ritonavir » et « ribavirine »).

Enfants et adolescents

Ne donnez jamais Exviera à des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. L'utilisation d'Exviera chez les enfants et adolescents n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Exviera

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments **ne doivent jamais** être pris avec Exviera - voir le tableau précédent « Médicaments à ne jamais prendre avec Exviera ».

Informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Exviera, si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans le tableau ci-dessous. Il est possible que votre médecin ait besoin de modifier la dose de ces médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Exviera si vous utilisez également un contraceptif hormonal. Voir la rubrique sur la contraception ci-dessous.

Informez votre médecin de la prise des médicaments suivants avant de prendre Exviera	
Médicament ou substance active	Utilisation du médicament
alprazolam, diazépam	traitement de l'anxiété, des crises d'angoisse et des troubles du sommeil
ciclosporine, tacrolimus	traitement immunosuppresseur (blocage de l'activité du système immunitaire)
cyclobenzaprine, carisoprodol	traitement des spasmes musculaires
dabigatran	traitement pour fluidifier le sang
déférasirox	traitement faisant baisser la quantité de fer dans le sang
digoxine, amlodipine	traitement de problèmes cardiaques ou de pression artérielle élevée
furosémide	traitement de l'accumulation excessive de liquides dans l'organisme
hydrocodone	traitement de la douleur
imitanib	traitement de certains cancers du sang
lévothyroxine	traitement des troubles thyroïdiens
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirine	traitement de l'infection par le VIH
oméprazole, lansoprazole, esoméprazole	traitement des ulcères de l'estomac et d'autres problèmes de l'estomac
rosuvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine	traitement de l'hyperlipidémie (réduction du cholestérol dans le sang)
s-méphénytoïne	traitement de l'épilepsie
tériflunomide	traitement de la sclérose en plaques
sulfasalazine	traitement et prise en charge des maladies inflammatoires de l'intestin ou traitement de la polyarthrite rhumatoïde
warfarine et autres médicaments similaires appelés anti-vitamine K*	traitement pour fluidifier le sang

*Votre médecin peut augmenter la fréquence de vos analyses sanguines pour vérifier si le mécanisme de coagulation de votre sang est correct.

Si vous êtes concerné(e) par l'une des mentions ci-dessus (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Exviera.

Grossesse et contraception

Les effets de Exviera pendant la grossesse ne sont pas connus. Exviera ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez des femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

- Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement. Les contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol ne peuvent pas être utilisés en

association avec Exviera. Demandez à votre médecin de vous indiquer la contraception la plus adaptée à votre situation.

Des précautions particulières sont nécessaires si Exviera est pris en association avec de la ribavirine. La ribavirine peut causer des malformations congénitales graves. La ribavirine persiste un long moment dans le corps après l'arrêt du traitement, et par conséquent une contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et pendant un certain temps après l'arrêt de celui-ci.

- Il y a un risque de malformations congénitales lorsque la ribavirine est administrée à une femme démarrant une grossesse.
- Il y a également un risque de malformations congénitales lorsque la ribavirine est prise par un patient dont la partenaire féminine démarre une grossesse.
- Lisez très attentivement la rubrique « Contraception » de la notice de la ribavirine. Il est important que les hommes comme les femmes lisent les informations.
- Si vous ou votre partenaire démarrez/démarre une grossesse pendant le traitement par Exviera et la ribavirine ou dans les mois qui suivent, vous devez contacter votre médecin immédiatement.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Exviera. On ignore si les substances actives d'Exviera (dasabuvir) passent dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients ont signalé qu'ils se sentaient très fatigués en prenant Exviera avec d'autres médicaments pour traiter leur hépatite C. Si vous ressentez de la fatigue, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

Exviera contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Exviera ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Les comprimés d'Exviera ne doivent pas être pris seuls. Ils sont toujours pris avec d'autres médicaments antiviraux tels que l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir. Votre médecin peut aussi vous donner un médicament antiviral appelé ribavirine.

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est de un comprimé, deux fois par jour. Prendre un comprimé le matin et un comprimé le soir.

Comment prendre Exviera

- Prenez les comprimés avec de la nourriture. Le type d'aliments n'a pas d'importance.
- Avalez les comprimés entiers.
- Ne pas mâcher, écraser ou casser les comprimés car ils pourraient avoir un goût amer.

Combien de temps prendre Exviera

Vous allez prendre Exviera pendant 12 ou 24 semaines. Votre médecin vous indiquera la durée de votre traitement. Vous ne devez pas arrêter de prendre Exviera sans l'autorisation de votre médecin. Il

est très important pour vous de prendre la totalité du traitement. C'est ainsi que les médicaments auront le plus de chances d'éliminer l'infection par le virus de l'hépatite C.

Si vous avez pris plus de Exviera que vous n'auriez dû

Si vous dépassez accidentellement la dose recommandée, vous devez immédiatement contacter votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus proche. Conservez la boîte du médicament avec vous afin de pouvoir facilement décrire ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Exviera

Il est important de n'oublier aucune dose de ce médicament. Si vous oubliez une dose et que votre prochaine dose doit être prise dans :

- **Plus de 6 heures** - prenez la dose oubliée avec de la nourriture dès que possible.
- **Moins de 6 heures** - ne prenez pas la dose oubliée, prenez la dose suivante comme d'habitude avec de la nourriture.

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables associés à la prise d'Exviera avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir :

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Démangeaisons.

Rares : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Gonflement de la peau qui peut affecter toutes les parties du corps y compris le visage, la langue ou la gorge et pouvant causer des difficultés à avaler ou à respirer (angioedème)

Effets indésirables associés à la prise d'Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine :

Très fréquents : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Sensation de grande fatigue
- Sensation de mal au cœur (nausée)
- Démangeaisons
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Sensation de faiblesse ou de manque d'énergie (asthénie).

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang).

Rares : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Gonflement de la peau qui peut affecter toutes les parties du corps y compris le visage, la langue ou la gorge et pouvant causer des difficultés à avaler ou à respirer (angioedème)

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Exviera

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Exviera

- Chaque comprimé contient 250 mg de dasabuvir (sous forme de sodium monohydraté).
- Les autres composants sont :
 - Comprimé nu : cellulose microcristalline (E460(i)), lactose monohydraté, copovidone, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre (E551) , stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage du comprimé : Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce qu'Exviera et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Exviera sont de couleur beige, de forme ovale, de 14,0 mm x 8,0 mm de dimensions et portent la mention « AV2 ». Les comprimés d'Exviera sont emballés dans des plaquettes contenant 2 comprimés. Chaque boîte contient 56 comprimés (conditionnement multiple contenant 4 boîtes intérieures de 14 comprimés).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Abbvie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume-Uni

Fabricant

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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