

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dasabuvir AbbVie 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 à marron clair à marron de forme ovale, sans marquage.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dasabuvir Abbvie en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine, utilisé dans le cadre de l'ATU de cohorte, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 chez des patients adultes présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Dasabuvir AbbVie 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).

Dasabuvir AbbVie ne doit pas être administré en monothérapie. Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie.

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

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

Population de patients	Traitement*	Durée
Génotype 1b, sans cirrhose	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	12 semaines
Génotype 1b, avec cirrhose compensée	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine	12 semaines
Génotype 1a, sans cirrhose	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine*	12 semaines
Génotype 1a, avec cirrhose compensée	Dasabuvir AbbVie + 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 de Dasabuvir AbbVie, la dose prescrite peut être prise dans les 6 heures. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de Dasabuvir AbbVie, 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 Dasabuvir AbbVie 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 de Dasabuvir AbbVie n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de Dasabuvir AbbVie n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité du dasabuvir n'ont pas été

établies chez les patients infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ; cependant, aucun ajustement posologique ne devrait être requis d'après les études pharmacocinétiques. Dasabuvir AbbVie 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 de Dasabuvir AbbVie 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 de Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie (voir rubrique 4.5). Des exemples d'inhibiteurs du CYP2C8 contre-indiqués sont présentés ci-dessous.

Inhibiteurs du CYP2C8 :

- gemfibrozil

Dasabuvir AbbVie 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

Dasabuvir AbbVie 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).

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 ; Dasabuvir AbbVie 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 de Dasabuvir AbbVie ont été établies en association avec l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans ribavirine. La co-administration de Dasabuvir AbbVie 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.

Grossesse et utilisation concomitante de ribavirine

Lorsque le dasabuvir est utilisé en association avec la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après le traitement tel que recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine. Pour des informations supplémentaires, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Élévations des ALAT

Pendant les études cliniques menées avec le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprèvir/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 élévations concomitantes de la bilirubine, et les valeurs ont diminué en deux semaines environ avec la poursuite du traitement par le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprèvir/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'élévations 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 médicaments contenant des œstrogènes (environ 1 % dans chaque groupe).

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

Bien que les élévations des ALAT associées au dasabuvir et à l'ombitasvir/paritaprèvir/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. Un arrêt prématuré du traitement peut entraîner une résistance, mais les conséquences sur un traitement ultérieur ne sont pas connues.

Utilisation avec des statines

Rosuvastatine

Il est attendu que Dasabuvir AbbVie 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 pïvastatine 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 pïvastatine et à la fluvastatine. Une suspension temporaire du traitement par pïvastatine/ 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

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

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de Dasabuvir AbbVie et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité du dasabuvir n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC et ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) ; cependant, d'après les études pharmacocinétiques aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire.

Dasabuvir AbbVie ne devrait pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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

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

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

Dasabuvir AbbVie 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'interactions

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 de Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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/paritaprèvir/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/paritaprèvir/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 Dasabuvir AbbVie et l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir. Il ne peut être exclu que l'exposition systémique au dabigatran éxetilate 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/paritaprèvir/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/paritaprèvir/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/paritaprèvir/ritonavir n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la duloxétine, un substrat des CYP2D6 et CYP1A2. Il n'est pas attendu de devoir ajuster la posologie d'autres substrats du CYP1A2 (par exemple la ciprofloxacine, la théophylline et la caféine) et 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 de Dasabuvir AbbVie 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 %.

Études d'interaction médicamenteuse

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

Si un patient traité par Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, les doses devront être réajustées après la fin du traitement par Dasabuvir AbbVie 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. Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ sulfasalazine				Des précautions sont à prendre quand le sulfasalazine est co- administré avec Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir /ritonavir.
ANTIARYTHMIQUES						
Digoxine 0,5 mg dose unique Mécanisme : inhibition de la P-gp par le dasabuvir, le paritaprévir et le ritonavir	Dasabuvir AbbVie + 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)	
AGENTS ANTICANCEREUX						
Enzalutamide Mitotane Mécanisme : induction du CYP3A4 par l'enzalutamide ou le mitotane.	Dasabuvir AbbVie + 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.	Dasabuvir AbbVie + 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	Dasabuvir AbbVie + 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 ajustement posologique de la warfarine ne soit nécessaire, une surveillance appropriée de l'INR (« international normalized ratio ») est recommandée.
		↔ S-warfarine	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/	
		↔ paritaprévir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)		
Dabigatran étéxilate Mécanisme : inhibition de la P-gp intestinale par le paritaprévir et le ritonavir.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ dabigatran étéxilate				Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran étéxilate. Utiliser avec précautions.	
ANTICONVULSIVANTS							
Carbamazépin e 200 mg une fois par jour puis 200 mg deux fois par jour Mécanisme : induction du CYP3A4 par la carbamazépine	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ carbamazé- pine	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	
		↓ carbamazé- pine 10, 11- époxyde	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)		
		↓ 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.	Dasabuvir AbbVie + 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.	Dasabuvir AbbVie + 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.	Dasabuvir AbbVie + 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	Dasabuvir AbbVie + 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		

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
		↔ 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	Dasabuvir AbbVie + 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
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprévir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIFONGIQUES						
Kétoconazole 400 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le kétoconazole et le paritaprévir/rit onavir/ombitas vir.	Dasabuvir AbbVie + 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/paritaprévir/ 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'augmentation de l'exposition au dasabuvir est due à l'inhibition du CYP2C8 et l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1	Dasabuvir AbbVie + 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	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
par le gemfibrozil.						
ANTIMYCOBACTERIENS						
Rifampicine Mécanisme : induction du CYP3A4/CYP 2C8 par la rifampicine.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprévir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DES CANAUX CALCIQUES						
Amlodipine 5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévir /ritonavir	↑ amlodipine ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprévir	1,26 (1,11-1,44) 1,05 (0,97-1,14) 1,00 (0,95-1,06) 0,77 (0,64-0,94)	2,57 (2,31-2,86) 1,01 (0,96-1,06) 1,00 (0,97-1,04) 0,78 (0,68-0,88)	NA 0,95 (0,89-1,01) 1,00 (0,97-1,04) 0,88 (0,80-0,95)	Diminuer la dose d'amlodipine de 50 % et surveiller les effets cliniques.
CONTRACEPTIFS						
Ethinylestradi ol/ 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	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ éthinyloestradi ol Métabolites du norgestimate : ↑ norgestrel ↑ norelgestromi ne ↓ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprévir	1,16 (0,90-1,50) 2,26 (1,91-2,67) 2,01 (1,77-2,29) 0,51 (0,22-1,18) 1,05 (0,81-1,35) 0,70 (0,40-1,21)	1,06 (0,96-1,17) 2,54 (2,09-3,09) 2,60 (2,30-2,95) 0,48 (0,23-1,02) 0,97 (0,81-1,15) 0,66 (0,42-1,04)	1,12 (0,94-1,33) 2,93 (2,39-3,57) 3,11 (2,51-3,85) 0,53 (0,30-0,95) 1,00 (0,88-1,12) 0,87 (0,67-1,14)	Les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).
Noréthindrone (pilule à base de progestine uniquement) 0,35 mg une fois par jour	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↔ noréthindrone ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↑ paritaprévir	0,83 (0,69-1,01) 1,01 (0,90-1,14) 1,00 (0,93-1,08) 1,24 (0,95-1,62)	0,91 (0,76-1,09) 0,96 (0,85-1,09) 0,99 (0,94-1,04) 1,23 (0,96-1,57)	0,85 (0,64-1,13) 0,95 (0,80-1,13) 0,97 (0,90-1,03) 1,43 (1,13-1,80)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la noréthindrone ou pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
DIURÉTIQUES						
Furosémide 20 mg dose unique Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/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 nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprévir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
PRODUITS A BASE DE PLANTES						
Millepertuis (<i>hypericum perforatum</i>) Mécanisme : induction du CYP3A4 par le millepertuis.	Dasabuvir AbbVie + 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 : l'augmentatio n de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition des OATP par l'atazanavir.	Dasabuvir AbbVie + 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir. L'atazanavir doit être administré en même temps que Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir. La dose de ritonavir contenue dans l'ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir potentialisera la pharmacocinétique de l'atazanavir.
		↔ 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)	
		↑ paritaprévir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
atazanavir / ritonavir 300/100 mg une fois par jour (administré le soir)	Dasabuvir AbbVie + 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir. L'administration concomitante de l'atazanavir et
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
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 supplémentai re de ritonavir.		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	Dasabuvir AbbVie + 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.
		↑ 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	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/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/paritaprévi r/ritonavir + dasabuvir (la dose de ritonavir contenue dans Ombitasvir/paritaprévir /ritonavir AbbVie potentialisera la pharmacocinétique du darunavir). Ce schéma peut être utilisé en l'absence de résistance élargie aux IP (c'est-à- dire, absence de mutations de résistance associées au darunavir), voir également la rubrique 4.4. Le darunavir en association avec ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir + dasabuvir n'est pas recommandée chez les patients avec une résistance élargie aux IP.
		↔ 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 Mécanisme : inconnu	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévir /ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Le darunavir en association avec ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir + dasabuvir n'est pas recommandée chez les patients avec une résistance élargie aux IP. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ 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	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↓ 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)	
		↓ paritaprévir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
lopinavir/ ritonavir 400/100 mg deux fois par jour ¹ Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprèvir peut être due à l'inhibition du CYP3A/des transporteurs d'efflux par le lopinavir et à la dose plus élevée de ritonavir.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprèvi 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/paritaprèvi r/ritonavir en raison de l'augmentation de l'exposition au paritaprèvir (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprèvi r/ritonavir).
		↔ 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)	
		↑ paritaprèvir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
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.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprèvi r/ritonavir	↑ rilpivirine	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La co-administration de Dasabuvir AbbVie et de l'ombitasvir/paritaprèvi r/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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvi r/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)	
		↑ paritaprèvir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
Efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 600/300/200 mg une fois par jour Mécanisme : induction enzymatiques possible par l'éfavirenz.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir	La co-administration de traitements à base d'éfavirenz (inducteur enzymatique) avec paritaprèvir/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	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprèvir				L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEUR DE TRANSFERT DE BRIN DE L'INTÉGRASE						
Raltégravir 400 mg deux fois par jour Mécanisme : inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprèvir, l'ombitasvir et le dasabuvir.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir	↑ 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir.
Aucune variation cliniquement pertinente de l'exposition au dasabuvir, au paritaprèvir et à l'ombitasvir (d'après la comparaison des données historiques) n'a été observée pendant la co-administration.						
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES						
Emtricitabine/ténofovir 200 mg une fois par jour /300 mg une fois par jour	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvir/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/ténofovir ou Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvir/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)	
		↓ paritaprèvir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
INHIBITEUR DE LA HMG CoA REDUCTASE						
Rosuvastatine 5 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprèvir/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).
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	Aucun ajustement posologique n'est

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
d'OATP1B par le paritaprévir et inhibition de la BCRP par le dasabuvir, le paritaprévir et le ritonavir.		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	nécessaire pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir .
		↑ 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'OATP1B par le paritaprévir.	Dasabuvir AbbVie + 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 %.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/r itonavir
		↔ 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.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvi r/paritapré vir/ritona vir	Non étudié. Attendu :				L'utilisation concomitante avec la fluvastatine et la pivastatine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Une suspension temporaire de la fluvastatine et de la pivastatine 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↑ fluvastatine ↑ pitavastatine ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprévir				
IMMUNOSUPPRESSEURS						
Ciclosporine 30 mg une fois par jour dose unique ³ Mécanisme : l'effet sur la ciclosporine	Dasabuvir AbbVie + 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 de Dasabuvir AbbVie et l'ombitasvir/paritaprévi r/ritonavir, donner 1/5e de la dose totale journalière de ciclosporine une fois par jour avec
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
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.		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	l'ombitasvir/paritaprévir 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↑ 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.	Dasabuvir AbbVie + 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/r itonavir.
		↔ 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	Dasabuvir AbbVie + 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	Dasabuvir AbbVie + 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	Dasabuvir AbbVie + 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir.
		↔ S- Méthadone	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprévir et dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)				
Buprénorphin e/ naloxone	Dasabuvir AbbVie + ombitasvi	↑ 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

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
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.	r/paritapré- vir/ritona- vir	↑ norbuprè- norphine	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	buprénorphine/ naloxone ou Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/r itonavir.
		↑ 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)				
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS						
Oméprazole 40 mg une fois par jour Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/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 Dasabuvir AbbVie + 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.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ ésoméprazole, lansoprazole			Si cliniquement indiqué, de plus fortes doses d'ésoméprazole/lansopr azole peuvent être nécessaires.	
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES						
Zolpidem 5 mg dose unique	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/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 Dasabuvir AbbVie + 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)	
Alprazolam 0,5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/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 d'alprazolam peut être envisagée en fonction de la réponse clinique.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	ADMINIS TRÉ AVEC	EFFET	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
CYP3A4 par le ritonavir.		↔ 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 Dasabuvir AbbVie + 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.	Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/ paritaprévi r/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 Dasabuvir AbbVie + 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 Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
3. La ciclosporine 100 mg administrée seule et 30 mg administrée avec Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les rapports normalisés pour la dose de la ciclosporine sont présentés pour l'interaction avec Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
4. Le tacrolimus 2 mg administré seul et tacrolimus 2 mg administré avec Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les rapports normalisés pour la dose du tacrolimus sont présentés pour l'interaction avec Dasabuvir AbbVie + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.
5. Paramètres de normalisation des doses rapportés pour la méthadone, la buprénorphine et la naloxone.

Remarque : les doses utilisées pour Dasabuvir AbbVie + 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. Dasabuvir AbbVie + 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, la rosuvastatine et la pravastatine.

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 lorsque Dasabuvir AbbVie 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. Les femmes en âge de

procréer et leurs partenaires masculins ne doivent pas prendre de ribavirine, à moins d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ribavirine et pendant 6 mois après le traitement. L'éthinylestradiol est contre-indiqué en association avec Dasabuvir AbbVie (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 de Dasabuvir AbbVie 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 de Dasabuvir AbbVie pendant la grossesse.

Si la ribavirine est co-administrée avec Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie, 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 données 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine.

Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine (incluant des patients avec une cirrhose compensée)

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

À l'exception de l'augmentation des taux d'hyperbilirubinémie transitoire, le profil de sécurité d'emploi de Dasabuvir AbbVie et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la ribavirine chez les patients avec une cirrhose compensée a été comparable à celui observé chez les patients sans cirrhose.

Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine

Aucun patient n'a arrêté définitivement ou interrompu son traitement en raison d'effets indésirables.

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

Fréquence	Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine* N = 2 044	Dasabuvir AbbVie 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
<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)
	Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir /ritonavir + ribavirine 12 semaines N = 770 n (%)	Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir /ritonavir 12 semaines N = 509 n (%)	Dasabuvir AbbVie 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 de Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie et l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et la ribavirine (en addition à leurs médicaments immunosuppresseurs) était similaire à celui des patients ayant été traités par Dasabuvir AbbVie et l'ombitasvir/paritaprèvir/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.

Population pédiatrique

La sécurité de Dasabuvir AbbVie 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 est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche correspondante (cf annexe D) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

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 anomalies biologiques cliniquement significatives liées 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux à action directe

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 CE₅₀ 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 CE₅₀ 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 polymérase des génotypes 1a et 1b avec une valeur de CI₅₀ 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 CE₅₀ 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 polymérase NS5B du VHC de génotypes 2a, 2b, 3a et 4a (valeurs de CI₅₀ de 900 nM à > 20 µM).

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 Dasabuvir AbbVie 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 %	--

- Observé chez au moins 2 patients du même sous-type.
- N = 66 pour la cible NS5B.
- Des substitutions ont été observées en combinaison à d'autres substitutions émergentes en position R155 ou D168 de NS3.
- Observé en association chez des patients infectés par un VHC de génotype 1b.
- 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.

Persistence 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 Dasabuvir AbbVie 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 de Dasabuvir AbbVie associé à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans ribavirine a été évaluée lors de six études cliniques randomisées de phase 3, incluant une étude portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A), menées chez plus de 2300 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 randomisées, multicentriques internationales menées avec Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine (RBV).

Étude ¹	Nombre de patients traités ²	Génotype du VHC (GT)	Résumé du plan de l'étude ³
Naïfs de traitement⁴, sans cirrhose			
SAPPHIRE I	631	GT1	Bras A : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV Bras B : Placebo
PEARL III	419	GT1b	Bras A : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV Bras B : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Bras A : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV Bras B : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir
Pré-traités par peginterféron + ribavirine⁵, sans cirrhose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Bras A : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV Bras B : Placebo
PEARL II (en ouvert)	179	GT1b	Bras A : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV Bras B : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir
Naïfs de traitement et pré-traités par peginterféron + ribavirine, avec cirrhose compensée			
TURQUOISE II (en ouvert)	380	GT1	Bras A : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV (12 semaines) Bras B : Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV (24 semaines)

¹ En double aveugle sauf mention contraire.

² Les patients traités sont définis comme les patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose de Dasabuvir AbbVie et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

³ La durée du traitement était de 12 semaines pour tous les bras, à l'exception de TURQUOISE II qui comportait un bras de 24 semaines.

⁴ Les patients naïfs de traitement étaient définis par l'absence de tout traitement antérieur contre l'infection par le VHC.

⁵ Les patients déjà traités par peginterféron + ribavirine étaient définis comme : précédemment rechuteurs (patients avec un ARN-VHC indétectable à ou après la fin d'une période d'au moins 36 semaines de traitement par PegIFN/RBV, mais un ARN-VHC détectable au cours des 52 semaines de suivi du traitement)

ou précédemment répondeurs partiels (ont reçu au moins 20 semaines de PegIFN/RBV et ont atteint une réduction supérieure ou égale à 2 log₁₀ UI/ml d'ARN-VHC, mais n'ont pas atteint un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement) ou précédemment répondeurs nuls (ont reçu au moins 12 semaines de traitement par PegIFN/RBV et n'ont pas atteint une réduction de 2 log₁₀ UI/ml d'ARN-VHC à la semaine 12 ou ont reçu au moins 4 semaines de traitement par PegIFN/RBV et ont atteint une réduction < 1 log₁₀ UI/ml de l'ARN-VHC à la semaine 4).

Pour les six études, la dose de Dasabuvir AbbVie était de 250 mg deux fois par jour et celle d'ombitasvir/paritaprèvir/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.

Études cliniques chez les adultes naïfs de traitement

SAPPHIRE-I — génotype 1, naïfs de traitement

SAPPHIRE-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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprèvir/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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprèvir/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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude SAPPHIRE-I.

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

Résultat du traitement	Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprèvir/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 ^b	7/463	1,5	
Autre ^c	9/473	1,9	

IC = intervalle de confiance, EV = échec virologique

- ^a L'EV pendant le traitement était défini par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de $1 \log_{10}$ 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 La rechute était définie par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml post-traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients ayant un ARN-VHC inférieur à 25 UI/ml lors de la dernière observation pendant au moins 11 semaines de traitement.
- ^c Le terme « autre » comprend les patients n'atteignant pas une RVS12 mais ne présentant pas d'EV pendant le traitement ou de rechute (ex. : 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 Dasabuvir AbbVie 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/m^2 ; 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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine, ou Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine (100 %) et Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/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	Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/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 ^a	1/210	0,5		0/209	0	
Rechute ^b	0/210	0		0/209	0	
Autre ^c	0/210	0		0/209	0	

IC = intervalle de confiance, EV = échec virologique

- a. L'EV pendant le traitement était défini par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de $1 \log_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml avec au moins 6 semaines de traitement.
- b. La rechute était définie par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml post-traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients ayant un ARN-VHC inférieur à 25 UI/ml lors de la dernière observation pendant au moins 11 semaines de traitement.
- c. Le terme « autre » comprend les patients n'atteignant pas une RVS12 mais ne présentant pas d'EV pendant le traitement ou de rechute (ex. : valeurs manquantes pour l'ARN-VHC dans la fenêtre de RVS12).

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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/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/m^2 ; 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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude PEARL IV. Le traitement par Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine n'était pas non-inférieur à celui par Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/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	Dasabuvir AbbVie 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 ^a	1/100	1,0		6/205	2,9	
Rechute ^b	1/98	1,0		10/194	5,2	
Autre ^c	1/100	1,0		4/205	2,0	

IC = intervalle de confiance, EV = échec virologique

- a. L'EV pendant le traitement était défini par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de $1 \log_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml avec au moins 6 semaines de traitement.
- b. La rechute était définie par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml post-traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients ayant un ARN-VHC inférieur à 25 UI/ml lors de la dernière observation pendant au moins 11 semaines de traitement.
- c. Le terme « autre » comprend les patients n'atteignant pas une RVS12 mais ne présentant pas d'EV pendant le traitement ou de rechute (ex. : valeurs manquantes pour l'ARN-VHC dans la fenêtre de RVS12).

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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie 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 SAPPHIRE-II

Résultat du traitement	Dasabuvir AbbVie 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 ^a	0/297	0	

Rechute ^b	7/293	2,4
Autre ^c	4/297	1,3

IC = intervalle de confiance, EV = échec virologique

- a. L'EV pendant le traitement était défini par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de $1 \log_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml avec au moins 6 semaines de traitement.
- b. La rechute était définie par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml post-traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients ayant un ARN-VHC inférieur à 25 UI/ml lors de la dernière observation pendant au moins 11 semaines de traitement.
- c. Le terme « autre » comprend les patients n'atteignant pas la RVS12 mais ne présentant pas d'EV pendant le traitement ou de rechute (ex. : 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 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 Dasabuvir AbbVie 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/m^2 ; 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 Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine et Dasabuvir AbbVie 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	Dasabuvir AbbVie 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, 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 ^a	0/88	0		0/91	0	

Rechute ^b	0/88	0	0/91	0
Autre ^c	2/88	2,3	0/91	0

IC = intervalle de confiance, EV = échec virologique

- a. L'EV pendant le traitement était défini par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de $1 \log_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml avec au moins 6 semaines de traitement.
- b. La rechute était définie par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml post-traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS4 parmi les patients ayant un ARN-VHC inférieur à 25 UI/ml lors de la dernière observation pendant au moins 11 semaines de traitement.
- c. Le terme « autre » comprend les patients n'atteignant pas une RVS12 mais ne présentant pas d'EV pendant le traitement ou de rechute (ex. : valeurs manquantes pour l'ARN-VHC dans la fenêtre de RVS12).

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 Dasabuvir AbbVie 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/m^2 ; 14,7 % présentaient des numérations plaquettaires inférieures à $90 \times 10^9/l$; 49,7 % avaient un taux d'albumine inférieur à 40 g/l ; 86,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 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	Dasabuvir AbbVie 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
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 ^b	1/208	0,5		3/172	1,7
Rechute ^c	12/203	5,9		1/164	0,6
Autre ^d	4/208	1,9		2/172	1,21

IC = intervalle de confiance, EV = échec virologique

- 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).
- L'EV pendant le traitement était défini par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de $1 \log_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml avec au moins 6 semaines de traitement.
- La rechute était définie par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml post-traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients ayant un ARN-VHC inférieur à 25 UI/ml lors de la dernière observation pendant au moins 11 ou 22 semaines de traitement, pour les patients assignés à 12 ou 24 semaines de traitement, respectivement.
- Le terme « autre » comprend les patients n'atteignant pas une RVS12 mais ne présentant pas d'EV pendant le traitement ou de rechute (ex. : valeurs manquantes pour l'ARN-VHC dans la fenêtre de RVS12).

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 Dasabuvir AbbVie et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV 12 semaines	Bras Dasabuvir AbbVie 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 ≥ 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.

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, 1 083 patients (dont 189 atteints de cirrhose compensée) infectés par le génotype 1 du VHC ont reçu le schéma recommandé en fonction du sous-type de génotype 1 du VHC, du statut de cirrhose et des caractéristiques à l'inclusion pertinentes. Le Tableau 14 présente les taux de RVS pour ces patients.

Au total, 97 % des patients ayant reçu le schéma recommandé ont obtenu une RVS (parmi eux, 189 patients avec cirrhose compensée ont atteint 96 % de RVS), alors que 0,5 % d'entre eux ont présenté un échappement virologique et 1,43 % une rechute post-traitement.

Tableau 14. Taux de RVS12 pour les schémas posologiques recommandés par population de patients

	Génotype 1b du VHC		Génotype 1a du VHC	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée
	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et Dasabuvir AbbVie	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et Dasabuvir AbbVie avec RBV	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et Dasabuvir AbbVie avec RBV	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et Dasabuvir AbbVie avec RBV
	12 semaines	12 semaines	12 semaines	24 semaines
Naïfs de traitement	100 % (210/210)	100 % (22/22)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Précédemment traités par PegIFN+RBV	100 % (91/91)	98 % (45/46)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Précédemment rechuteur	100 % (33/33)	100 % (14/14)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Précédemment répondeur partiel	100 % (26/26)	86 % (6/7)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Précédemment répondeur nul	100 % (32/32)	100 % (25/25)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
TOTAL	100 % (301/301)	99 % (67/68)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

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 Dasabuvir AbbVie 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 15 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 15. 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 ^a	0	1
Rechute post-traitement ^b	1	2 ^c
Autre ^d	1	0

- L'EV pendant le traitement était défini par la confirmation d'un ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml pendant le traitement, une augmentation confirmée de $1 \log_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir ou la persistance d'un taux d'ARN-VHC ≥ 25 UI/ml après au moins 6 semaines de traitement.
- La rechute était définie par la confirmation d'un taux d'ARN-VHC ≥ 25 UI/ml post-traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 chez les patients ayant un taux d'ARN-VHC < 25 UI/ml lors de la dernière observation pendant au moins 11 semaines de traitement.
- 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.
- Le terme « autre » inclut les patients n'atteignant pas de RVS12 mais ne présentant pas d'EV pendant le traitement ou de rechute (par exemple valeurs d'ARN-VHC manquantes dans la fenêtre de RVS12).

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 de Dasabuvir AbbVie 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 Dasabuvir AbbVie en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/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 de Dasabuvir AbbVie et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ont été évaluées chez des patients adultes sains et des patients atteints d'hépatite C chronique. Le Tableau 16 présente les C_{max} et ASC moyennes de multiples doses de Dasabuvir AbbVie 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 16. Moyenne géométrique de C_{max}, ASC pour de multiples doses de Dasabuvir AbbVie 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, Dasabuvir AbbVie 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/paritaprévir/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, Dasabuvir AbbVie 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 paritaprévir 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. Dasabuvir AbbVie n'a pas été étudié chez les patients infectés par le VHC sous dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'association de dasabuvir 400 mg avec ombitasvir 25 mg, paritaprévir 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.

Les variations de l'exposition au dasabuvir chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'efficacité et la sécurité de Dasabuvir AbbVie et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Dasabuvir AbbVie et d'ombitasvir/paritaprévir/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 39 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée de 500 mg (250 mg deux fois par jour).

L'étude de la carcinogénicité du dasabuvir chez le rat est en cours.

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 33 à 48 fois (pour la rate) ou à 12 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 demie-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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline (E460(i))

Lactose monohydraté

Copovidone

Croscarmellose sodique

Dioxyde de silice colloïdale (E551) / silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol 3350 / macrogol

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

2 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 de Dasabuvir AbbVie sont fournis dans un flacon contenant 64 comprimés pelliculés.

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 TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

AbbVie
10, rue d'Arcueil
94528 Rungis Cedex

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

34009 589 000 8 2 : 64 comprimés pelliculés

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

16/12/2014

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dasabuvir AbbVie est un médicament soumis à prescription hospitalière.