

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS  
SUR LES MÉDICAMENTS**

**PrSUNVEPRA\***

asunaprévir

Capsules à 100 mg pour administration par voie orale

Agent antiviral

Bristol-Myers Squibb Canada  
Montréal (Canada)

Date de rédaction :  
09 mars 2016  
Date de révision :  
26 janvier 2017

\* MC de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Numéro de contrôle de la présentation : 199423

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	29
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	31
ESSAIS CLINIQUES .....	31
MICROBIOLOGIE .....	40
TOXICOLOGIE .....	44
RÉFÉRENCES .....	47
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS</b> .....	<b>48</b>

PrSUNVEPRA\*

asunaprévir

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents</b>
Orale	Capsules à 100 mg	Aucun <i>Consulter la section <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

SUNVEPRA (asunaprévir) est indiqué en association avec d'autres agents dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 ou 4 qui présentent une hépatopathie compensée, dont la cirrhose.

Il faut tenir compte des aspects suivants au moment d'instaurer un traitement par SUNVEPRA

- Le traitement par SUNVEPRA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite C chronique.
- SUNVEPRA ne doit pas être administré en monothérapie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Le schéma thérapeutique dépend du génotype et du sous-type du virus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- SUNVEPRA n'a pas été étudié chez les patients n'ayant pas répondu antérieurement à un schéma thérapeutique comprenant asunaprévir ou d'autres inhibiteurs de la protéase du VHC.

**Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans et plus.

**Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de SUNVEPRA chez les enfants n'ont pas été étudiées.

**CONTRE-INDICATIONS**

SUNVEPRA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète

des ingrédients, consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.

Lorsque SUNVEPRA est utilisé en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine, les contre-indications de ces agents s'appliquent également au traitement d'association. Consulter la monographie des agents concernés pour obtenir la liste des contre-indications.

L'utilisation de SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir et chez les hommes dont la partenaire est enceinte, est susceptible de l'être ou envisage de le devenir, en raison des risques d'anomalies congénitales et de mort fœtale associés à la ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières, Femmes enceintes, Utilisation en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine**).

SUNVEPRA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh, score de 7 ou plus) ou une hépatopathie décompensée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

SUNVEPRA est contre-indiqué en association avec les médicaments :

Dont l'élimination dépend de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des arythmies ventriculaires graves et à la mort subite;

Qui sont des inducteurs ou des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A, car il existe un risque de diminution de l'effet thérapeutique ou d'augmentation de la toxicité;

Qui sont de puissants inhibiteurs des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 ou 2B1, car il existe un risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Voir **Tableau 4, (INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Médicaments dont l'administration en concomitance avec SUNVEPRA est contre-indiquée)** pour consulter la liste des médicaments contre-indiqués.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Hépatotoxicité :** Une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) s'accompagnant d'une augmentation de la bilirubine totale, avec ou sans pyrexie ou éosinophilie, peut survenir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, Risque d'hépatotoxicité et EFFETS INDÉSIRABLES; Risque d'hépatotoxicité**).

**Risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) :** Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage pour déceler les signes d'une infection existante ou antérieure par le VHB avant l'instauration du traitement par SUNVEPRA. Des cas de réactivation du VHB, dont certains ont mené à une hépatite fulminante, à une insuffisance hépatique et au décès, ont été signalés pendant et/ou après le traitement anti-VHC chez des patients co-infectés par le VHB recevant un schéma à base d'antiviral à action directe (AAD) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

### Généralités

SUNVEPRA ne doit pas être administré en monothérapie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les mises en garde et précautions relatives à DAKLINZA, au peginterféron alfa et à la ribavirine sont également applicables lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec SUNVEPRA.

### Risque de réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains ont mené à une hépatite fulminante, à une insuffisance hépatique et au décès, ont été signalés pendant ou après un traitement par un antiviral à action directe (AAD) chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB. Afin de réduire le risque de réactivation du VHB chez ces patients, un dépistage du VHB devrait être effectué chez tous les patients avant l'instauration d'un traitement contre le VHC. Les patients ayant obtenu un résultat positif au dépistage sérologique du VHB (résultat positif pour l'antigène de surface du VHB [AgHBs]) et ceux présentant des signes sérologiques d'infection par le VHB résolue (c.-à-d. résultat néгатif pour l'antigène de surface du VHB et résultat positif pour les anticorps anti-HBc) doivent faire l'objet d'un suivi et recevoir un traitement, conformément aux lignes directrices actuelles de pratique clinique, afin de réduire le risque de réactivation du VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

## **Utilisation chez les patients infectés par d'autres génotypes du VHC**

L'innocuité et l'efficacité de SUNVEPRA n'ont pas été étudiées chez les patients infectés par le VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

L'asunaprévir n'était pas cancérogène chez la souris et le rat. On n'a observé aucun signe d'activité mutagène ou clastogène lors des essais *in vitro* ou *in vivo* (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

## **Interactions médicamenteuses**

L'administration concomitante de SUNVEPRA et d'autres médicaments peut provoquer des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**; [Interactions médicamenteuses](#)). Voir **CONTRE-INDICATIONS** pour connaître les médicaments dont l'utilisation en concomitance avec SUNVEPRA est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables potentiellement mortels, de toxicité accrue ou de diminution de l'effet thérapeutique.

## **Fonction hépatique**

### **Risque d'hépatotoxicité**

Chez les patients recevant un schéma thérapeutique contenant SUNVEPRA, il faut vérifier les taux d'enzymes hépatiques au moins toutes les deux semaines pendant les douze premières semaines de traitement, puis toutes les quatre semaines jusqu'à la fin du traitement. Toute tendance à la hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) justifie une surveillance plus fréquente. Si des élévations du taux d'ALT de 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou plus surviennent au cours du traitement, il faut arrêter immédiatement ce dernier de façon définitive.

Des élévations des taux d'ALT et d'AST ont été observées au cours des essais cliniques de phase II et III sur les schémas thérapeutiques contenant SUNVEPRA. Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, définies comme des élévations des taux d'ALT ou d'AST accompagnées d'augmentations du taux de bilirubine totale, avec ou sans pyrexie ou éosinophilie, ont été constatés, notamment un cas grave chez un patient atteint de cirrhose, à la sixième semaine de traitement au cours d'un essai clinique portant sur l'asunaprévir et le daclatasvir associés à un inhibiteur expérimental non nucléosidique de la NS5B du VHC.

Au cours des essais cliniques sur SUNVEPRA associé à DAKLINZA ou sur SUNVEPRA associé à DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine, la fréquence des élévations des taux d'ALT et d'AST d'au moins 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était de 3 % à 4 %, et la fréquence des hausses du taux de bilirubine d'au moins 2,6 fois la LSN était de 1 % (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, [Tableau 1](#)). Les fréquences des hausses des taux d'ALT et d'AST étaient plus élevées au cours des essais sur l'administration de SUNVEPRA en association avec DAKLINZA réalisés au Japon que dans les essais internationaux sur ce schéma thérapeutique. Au cours de l'étude HALLMARK-NIPPON, effectuée au Japon, 7 % des patients ont présenté un

taux d'ALT dépassant 5 fois la LSN, tandis que c'était le cas de 2 % des patients de l'étude internationale HALLMARK-DUAL. Pendant les essais sur l'administration de SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, les élévations des taux d'ALT et d'AST sont survenues en moyenne 13 semaines après le début du traitement (intervalle de 4 à 24 semaines) et, dans la plupart des cas, les taux sont revenus dans les limites normales malgré la poursuite du traitement. Ces élévations des taux des enzymes hépatiques ont été également réversibles chez les sujets qui ont cessé le traitement.

### **Insuffisance hépatique**

SUNVEPRA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, car une dose appropriée n'a pas été établie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Au cours d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets non infectés par le VHC qui étaient atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh), l'exposition à l'asunaprévir à l'état d'équilibre était nettement plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Il faut surveiller de près les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) traités par SUNVEPRA, en effectuant une évaluation clinique appropriée pendant le traitement pour s'assurer que la fonction hépatique ne se détériore pas, ce qui nécessiterait l'abandon du traitement.

### **Cirrhose**

SUNVEPRA est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose décompensée. Parmi les participants à cinq études cliniques menées pour évaluer SUNVEPRA en traitement d'association (plus de 1 300 patients), 322 présentaient une cirrhose compensée (classe A de Child-Pugh). Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les sujets atteints de cirrhose compensée et les patients ne présentant pas de cirrhose.

### **Fonction rénale**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ $Cl_{cr}$ ] inférieure à 30 mL/min) qui ne reçoivent pas d'hémodialyse, la dose recommandée de SUNVEPRA est de 100 mg une fois par jour. Aucune adaptation posologique de SUNVEPRA n'est nécessaire chez la majorité des patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux qui reçoivent une hémodialyse ou ceux qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 mL/min ou plus) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Fonction sexuelle et reproduction**

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de l'asunaprévir sur la fertilité humaine. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans le cadre d'études menées chez l'animal (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

SUNVEPRA n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Pour consulter un résumé des résultats des études de toxicité pour la reproduction menées chez l'animal, voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

SUNVEPRA en association avec DAKLINZA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive (consulter la monographie de DAKLINZA). Chez les patientes recourant à la contraception orale, un contraceptif oral à forte dose (contenant au moins 30 µg d'éthinylestradiol en association avec de l'acétate de noréthindrone/de la noréthindrone) est recommandé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### ***Utilisation en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine***

La ribavirine peut causer des anomalies congénitales ou la mort du fœtus exposé. En outre, les études menées chez l'animal ont révélé que les interférons ont des effets abortifs (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il est extrêmement important que les patientes et les partenaires de sexe féminin des patients de sexe masculin prennent les mesures nécessaires pour éviter la grossesse. Le traitement par la ribavirine ne doit pas être amorcé sans l'obtention, immédiatement avant l'instauration du traitement, d'un test de grossesse négatif.

Lors de l'utilisation de SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine, les femmes en âge de procréer et leurs partenaires de sexe masculin doivent utiliser deux méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant au moins six mois après la fin du traitement. Un test de grossesse doit être effectué tous les mois pendant cette période. Si la contraception orale constitue l'une des formes de contraception, un contraceptif oral à forte dose (contenant au moins 30 µg d'éthinylestradiol en association avec de l'acétate de noréthindrone/de la noréthindrone) est recommandé. Consulter également la monographie du peginterféron alfa et de la ribavirine.

### **Allaitement**

Il faut dire aux femmes qui prennent SUNVEPRA de ne pas allaiter. On ne sait pas si l'asunaprévir se retrouve dans le lait maternel. Toutefois, les données pharmacocinétiques indiquent que l'asunaprévir et ses métabolites sont présents dans le lait maternel chez l'animal.

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de SUNVEPRA n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Parmi les participants à cinq essais cliniques menés pour évaluer SUNVEPRA en traitement d'association (plus de 1 300 patients), 275 étaient âgés de 65 ans et plus et 20, de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces patients et les sujets plus jeunes au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité.

### **Receveurs d'une greffe hépatique**

L'innocuité et l'efficacité de SUNVEPRA en traitement d'association n'ont pas été étudiées chez les patients ayant subi une greffe hépatique.

### **Co-infection VHC-VIH-1**

L'innocuité et l'efficacité de SUNVEPRA n'ont pas été étudiées chez les patients infectés à la fois par le VHC et le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine).

### **Co-infection VHC-VHB**

L'innocuité et l'efficacité de SUNVEPRA n'ont pas été étudiées chez les patients infectés à la fois par le VHC et le VHB (virus de l'hépatite B).

Des cas de réactivation du VHB ont été signalés pendant et après le traitement par un AAD chez des patients co-infectés par le VHB qui n'avaient jamais reçu de traitement contre cette infection (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il faut vérifier les taux d'enzymes hépatiques au moins toutes les deux semaines pendant les douze premières semaines de traitement, puis toutes les quatre semaines jusqu'à la fin du traitement. Toute tendance à la hausse des taux d'ALT ou d'AST justifie une surveillance plus fréquente. Si des élévations du taux d'ALT de 10 fois la LSN ou plus surviennent au cours du traitement, il faut arrêter immédiatement ce dernier de façon définitive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Fonction hépatique**, **Risque d'hépatotoxicité**).

La clairance du VHC peut entraîner une augmentation de la réplication du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. Les patients co-infectés qui présentent des signes d'infection existante ou antérieure par le VHB doivent faire l'objet d'une surveillance périodique pour détecter les signes cliniques et les anomalies de laboratoire (p. ex. AgHBs, ADN du VHB, taux d'aminotransférases sériques, bilirubine) indiquant une réactivation du VHB, et ce, pendant le traitement et lors du suivi après traitement. Consulter un médecin spécialisé dans le traitement du VHB pour connaître les modalités du traitement anti-VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

SUNVEPRA doit être administré en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection chronique par le VHC. Consulter la monographie complète de DAKLINZA, du peginterféron alfa et de la ribavirine pour connaître les réactions indésirables associées à ces agents.

Le risque d'hépatotoxicité est abordé plus en détail dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Fonction hépatique, Risque d'hépatotoxicité**.

L'évaluation de l'innocuité de SUNVEPRA repose sur les données de 1 316 patients atteints d'une infection chronique par le VHC ayant reçu SUNVEPRA en association avec DAKLINZA (n = 918) ou avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine (n = 398) pendant 24 semaines dans le cadre de cinq essais cliniques. Parmi les 1 316 sujets, 1 265 (96 %) ont reçu la préparation commerciale d'asunaprévir en capsule gélatineuse molle à 100 mg, à raison de 100 mg deux fois par jour, et 51 (4 %) ont reçu un comprimé granulé par voie sèche à 200 mg deux fois par jour. L'exposition à la préparation commerciale en capsule à 100 mg est comparable à celle observée avec le comprimé à 200 mg (administré avec des aliments) (voir **ESSAIS CLINIQUES; Tableau 11** pour connaître les caractéristiques démographiques).

Les données sur l'innocuité tirées de ces essais sont présentées séparément pour chaque schéma thérapeutique.

### **SUNVEPRA en association avec DAKLINZA**

L'innocuité de SUNVEPRA en association avec a été évaluée chez 918 patients atteints d'une infection chronique par le VHC dans le cadre de quatre essais cliniques ouverts (HALLMARK-DUAL [AI447028], HALLMARK-NIPPON [AI447026], AI447017, AI447011).

Les effets indésirables les plus courants (sans égard à leur gravité, fréquence de 10 % ou plus) ont été les céphalées (15 %) et la fatigue (12 %). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Six pour cent des patients (56/918) ont manifesté un effet indésirable grave. Les effets indésirables graves considérés comme liés au traitement et signalés chez plus d'un patient ont été la pyrexie et l'élévation du taux d'ALT. Trois pour cent des patients (23/918) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables; les effets indésirables ayant entraîné le plus souvent l'abandon du traitement (1 % ou plus) ont été l'augmentation du taux d'ALT (15/918; 2 %) et celle du taux d'AST (12/918; 1 %). Dans l'ensemble, 2 % des patients (19/918) ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'au moins un effet indésirable s'étant manifesté par des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique (élévation du taux d'ALT, élévation du taux d'AST, élévation du taux sanguin de bilirubine, élévation du taux de transaminases, ou hypertransaminasémie) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Fonction hépatique, Risque d'hépatotoxicité**).

Dans l'étude HALLMARK-DUAL, pendant les 12 premières semaines de traitement, les taux d'effets indésirables signalés étaient comparables pour les patients jamais traités recevant un placebo et les patients traités par SUNVEPRA en association avec DAKLINZA.

### **SUNVEPRA en association avec DAKLINZA plus le peginterféron alfa et la ribavirine**

L'innocuité de SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine a été évaluée chez 398 patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1 ou 4 dans le cadre d'un essai clinique ouvert (HALLMARK-QUAD [AI447029]). Les effets indésirables les plus courants (sans égard à leur gravité, fréquence de 15 % ou plus)

ont été la fatigue (39 %), les céphalées (28 %), le prurit (25 %), l'asthénie (23 %), le syndrome grippal (22 %), l'insomnie (21 %), l'anémie (19 %), le rash (18 %), l'alopecie (16 %), l'irritabilité (16 %) et les nausées (15 %). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Six pour cent des patients (22/398) ont manifesté un effet indésirable grave. Le seul effet indésirable grave considéré comme lié au traitement et signalé chez plus d'un patient a été l'anémie. Cinq pour cent des patients (18/398) ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables. Le rash, le malaise, le vertige et la neutropénie ont été les effets indésirables ayant entraîné le plus souvent l'abandon du traitement à l'étude (chacun signalé chez 2 patients [0,5 %]).

L'asthénie et le syndrome grippal sont les seuls effets indésirables à s'être manifestés à une fréquence au moins 5 % plus élevée dans l'étude HALLMARK-QUAD que chez les patients recevant un placebo, le peginterféron alfa et la ribavirine dans six essais cliniques de phase II contrôlés par placebo (n = 174).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés ne sont pas directement comparables à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament et ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique. Les données sur les effets indésirables d'un médicament issues d'essais cliniques permettent de déterminer les manifestations indésirables liées au médicament et leur fréquence approximative.*

Le **Tableau 1** présente les effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4) considérés comme ayant au moins un lien possible avec le traitement et survenus à une fréquence de 3 % ou plus dans le cadre des essais cliniques portant sur SUNVEPRA en association avec DAKLINZA.

**Tableau 1 : Effets indésirables d'intensité au moins modérée signalés chez  $\geq 3$  % des patients dans le cadre d'essais cliniques portant sur SUNVEPRA en association avec DAKLINZA (DUAL)**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables<sup>a</sup></b>
	<b>n = 918</b>
	<b>24 semaines</b>
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	
Élévation du taux d'ALT	5 %
Élévation du taux d'AST	3 %

<sup>a</sup> Effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4) ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude (selon l'investigateur) et survenus chez au moins 3 % des patients. Données intégrées issues de quatre études ouvertes de phase II ou III (HALLMARK-DUAL, HALLMARK-NIPPON, AI447017 et AI447011) menées auprès de patients infectés par le VHC de génotype 1b.

Le **Tableau 2** présente les effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4), considérés comme ayant au moins un lien possible avec le traitement et survenus à une fréquence de 3 % ou plus dans le cadre de l'étude HALLMARK-QUAD (SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine).

**Tableau 2 : Effets indésirables d'intensité au moins modérée signalés chez  $\geq 3$  % des patients dans le cadre de l'étude HALLMARK-QUAD qui portait sur SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine (QUAD)**

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables <sup>a</sup>
	QUAD <sup>b</sup>
	24 semaines n = 398
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>	
Neutropénie	11 %
Anémie	11 %
Thrombocytopénie	5 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Nausées	4 %
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	
Fatigue	11 %
Asthénie	7 %
Syndrome grippal	4 %
<b>Examens</b>	
Perte de poids	3 %
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Céphalées	6 %
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Insomnie	4 %
Dépression	4 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Prurit	6 %
Rash	5 %
Alopécie	3 %
Peau sèche	3 %

<sup>a</sup> Effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4) ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude (selon l'investigateur) et survenus chez au moins 3 % des patients dans le cadre de l'étude HALLMARK-QUAD.

<sup>b</sup> L'étude HALLMARK-QUAD était une étude de phase III qui comprenait des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4.

## **Effets indésirables moins courants signalés au cours des essais cliniques**

**SUNVEPRA en association avec DAKLINZA** -Données intégrées des études HALLMARK-DUAL, HALLMARK-NIPPON, AI447017 et AI447011

D'autres effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4) signalés à une fréquence inférieure à 3 % dans le cadre d'essais cliniques portant sur SUNVEPRA administré en association avec d'autres agents oraux pour le traitement de l'infection par le VHC sont énumérés ci-dessous par appareil ou système.

***Troubles des systèmes sanguin et lymphatique*** : éosinophilie, lymphopénie, thrombocytopénie.

***Troubles cardiaques*** : fibrillation auriculaire.

***Troubles gastro-intestinaux*** : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées.

***Troubles généraux et réactions au point d'administration*** : asthénie, fatigue, malaise, pyrexie.

***Infections et infestations*** : grippe, rhinopharyngite.

***Examens*** : élévation du taux sanguin de bilirubine.

***Troubles du métabolisme et de la nutrition*** : perte d'appétit.

***Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs*** : arthralgie, myalgie.

***Troubles du système nerveux*** : amnésie, troubles de l'attention, étourdissements, céphalées.

***Troubles psychiatriques*** : insomnie.

***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*** : toux, dyspnée, douleur buccopharyngée.

***Affections de la peau et du tissu sous-cutané*** : alopecie, prurit, psoriasis, rash.

***Troubles vasculaires*** : hypertension.

**SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine** – Étude HALLMARK-QUAD

D'autres effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4) signalés dans le cadre de l'étude HALLMARK-QUAD à une fréquence inférieure à 3 % sont énumérés ci-dessous par appareil ou système.

***Troubles des systèmes sanguin et lymphatique*** : leucopénie, lymphopénie.

***Troubles oculaires*** : sécheresse des yeux.

***Troubles de l'oreille et du labyrinthe*** : vertiges.

***Troubles gastro-intestinaux*** : douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, dysphagie, hémorroïdes, stomatite, vomissements.

***Troubles généraux et réactions au point d'administration*** : irritabilité, douleur, malaise, pyrexie.

***Troubles hépatobiliaires*** : hyperbilirubinémie.

**Examens** : perte de poids.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : perte d'appétit.

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : arthralgie, dorsalgie, douleurs thoraciques musculosquelettiques, myalgie.

**Troubles du système nerveux** : troubles de l'attention, étourdissements, syncope.

**Troubles psychiatriques** : anxiété, sautes d'humeur, troubles du sommeil.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, dyspnée d'effort.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : dermatite, dermatite exfoliative, eczéma, érythème, rash généralisé rash maculopapuleux, séborrhéique.

### **Anomalies des paramètres biologiques**

Le [Tableau 3](#) présente les élévations de grade 2-4 des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine observées chez des sujets infectés par le VHC recevant SUNVEPRA dans le cadre d'un traitement d'association (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les données d'analyses de laboratoire provenant des groupes placebo, peginterféron alfa et ribavirine de six essais cliniques de phase II contrôlés par placebo sont incluses dans le [Tableau 3](#).

**Tableau 3 : Élévations de grade 2-4 des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine observées dans le cadre d'essais cliniques portant sur SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, avec ou sans peginterféron alfa et ribavirine**

Paramètre <sup>a</sup>	Pourcentage de patients présentant des anomalies biologiques		
	DUAL <sup>b</sup> n = 918	Schémas à base d'interféron	
		QUAD <sup>c</sup> n = 398	Placebo plus peginterféron alfa et ribavirine n = 174 <sup>d</sup>
Élévation du taux d'ALT ( $\geq 5,1 \times$ LSN)	12 %	11 %	13 %
Élévation du taux d'AST ( $\geq 5,1 \times$ LSN)	9 %	13 %	10 %
Élévation de la bilirubine totale ( $\geq 2,6 \times$ LSN)	4 %	10 %	8 %

<sup>a</sup> Les résultats des analyses de laboratoire ont été évalués à l'aide du tableau de la Division of AIDS pour la classification de la gravité des effets indésirables chez les adultes et les enfants (DAIDS, version 1.0).

<sup>b</sup> Données intégrées issues de quatre études ouvertes de phase II ou III (HALLMARK-DUAL, HALLMARK-NIPPON, AI447017 et AI447011) menées auprès de patients infectés par le VHC de génotype 1b.

<sup>c</sup> Données de l'étude HALLMARK-QUAD, une étude de phase III portant sur SUNVEPRA, DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine, menée chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4.

<sup>d</sup> Données relatives aux sujets ayant reçu un placebo, le peginterféron alfa et la ribavirine dans le cadre de six essais cliniques de phase II.

### **Risque d'hépatotoxicité**

Des élévations des taux d'ALT et d'AST ont été observées au cours des essais cliniques de phase II et III sur les schémas thérapeutiques contenant SUNVEPRA (voir le [Tableau 3](#)). Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, définies comme des élévations des taux d'ALT ou d'AST accompagnées d'augmentations du taux de bilirubine totale, avec ou sans pyrexie ou éosinophilie, ont été constatés, notamment un cas grave chez un patient atteint de cirrhose, à la sixième semaine de traitement au cours d'un essai clinique portant sur l'asunaprévir et le daclatasvir associés à un inhibiteur expérimental non nucléosidique de la NS5B du VHC (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; [Fonction hépatique](#), **Risque d'hépatotoxicité**).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Étant donné que les effets indésirables après la commercialisation du produit sont signalés sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet entre les effets et la prise du médicament.

L'effet indésirable additionnel suivant a été relevé au cours de l'utilisation de SUNVEPRA après l'autorisation de commercialisation.

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	érythème polymorphe
--	---------------------

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A (p. ex. la rifampicine) peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de SUNVEPRA.

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A (p. ex. le kétoconazole) peut accroître le risque d'effets hépatiques et leur gravité.

L'administration concomitante de puissants inhibiteurs des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 ou 2B1 (p. ex. la cyclosporine) peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de SUNVEPRA.

L'asunaprévir est un inhibiteur modéré du CYP2D6. L'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP2D6 dont la marge thérapeutique est étroite (p. ex. la thioridazine) peut entraîner une augmentation des effets indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**; **Interactions médicamenteuses connues et potentiellement significatives**, Tableau 5).

Consulter la monographie des autres médicaments administrés en concomitance pour obtenir des renseignements sur les interactions médicamenteuses. Il faut suivre les recommandations les plus prudentes.

## **Aperçu**

Voir le [Tableau 5](#) pour connaître les mesures à prendre pour prévenir ou prendre en charge les autres interactions médicamenteuses significatives possibles ou connues. Il faut tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par SUNVEPRA, passer en revue les médicaments concomitants au cours du traitement et surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

## **Interactions médicament–médicament**

### **Effets potentiels d'autres médicaments sur SUNVEPRA**

L'isoenzyme CYP3A participe à l'élimination de l'asunaprévir. Par conséquent, les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'asunaprévir, tandis que les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'asunaprévir (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'asunaprévir est également un substrat du transporteur glycoprotéine P (P-gp), mais l'administration concomitante d'agents qui modifient l'activité de la P-gp seule (sans effet simultané sur le CYP3A) ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'asunaprévir. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 2B1 participent à la distribution de l'asunaprévir dans le foie. Par conséquent, les inhibiteurs puissants du transport dépendant des OATP peuvent entraîner une élévation de la concentration plasmatique de l'asunaprévir et diminuer son effet thérapeutique en réduisant la distribution vers le foie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Effets potentiels de SUNVEPRA sur d'autres médicaments**

L'asunaprévir est un inhibiteur modéré du CYP2D6 (voir **CONTRE-INDICATIONS**), un faible inhibiteur du transport dépendant des OATP 1B1/1B3/2B1 et de la P-gp ainsi qu'un faible inducteur du CYP3A. La prudence est de mise lorsque SUNVEPRA est administré en concomitance avec des substrats de ces enzymes ou de ces transporteurs; il faut assurer une surveillance clinique étroite pour déterminer l'efficacité thérapeutique et déceler les réactions indésirables. L'asunaprévir, *in vitro*, n'inhibait pas ( $CI_{50} > 40 \mu M$ ) le CYP1A2, le CYP2C9 ou le CYP2C19. *In vitro*, l'asunaprévir est un faible inhibiteur des transporteurs rénaux, des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3 et des transporteurs de cations organiques (OTC) 1 et 2, mais il ne devrait pas avoir d'effet clinique sur la pharmacocinétique des substrats de ces transporteurs.

## **Médicaments dont l'administration en concomitance avec SUNVEPRA est contre-indiquée**

Les médicaments contre-indiqués sont, entre autres, ceux qui figurent dans le [Tableau 4](#) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Tableau 4 : Médicaments dont l'administration en concomitance avec SUNVEPRA est contre-indiquée**

<b>Médicaments contre-indiqués avec SUNVEPRA<sup>a</sup></b>	<b>Mécanisme d'interaction</b>	<b>Observation clinique</b>
<i>Antipsychotique</i> thioridazine	Inhibition du CYP2D6 par l'asunaprévir	L'augmentation des concentrations peut entraîner des arythmies cardiaques ou une mort subite.
<i>Anticonvulsivants</i> carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, <i>Anti-infectieux</i> nafcilline <sup>b</sup> , rifabutine, rifampicine, rifapentine <sup>b</sup> <i>Antagoniste des récepteurs de l'endothéline</i> bosentan <i>Glucocorticoïde systémique</i> dexaméthasone <i>Produits à base d'herbes médicinales</i> millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) <i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH</i> éfavirenz, étravirine, névirapine <i>Stimulant</i> modafinil	Induction modérée ou puissante du CYP3A par le médicament concomitant	Peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de SUNVEPRA.
<i>Antifongiques</i> fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole <i>Anti-infectieux</i> clarithromycine, érythromycine, télithromycine <sup>b</sup> <i>Inhibiteurs calciques</i> diltiazem, vérapamil <i>Inhibiteurs de la protéase du VIH</i> atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir <i>Stimulant pharmacocinétique</i> cobicistat ou schéma thérapeutique contenant du	Inhibition modérée ou puissante du CYP3A par le médicament concomitant	L'augmentation des concentrations de SUNVEPRA peut accroître le risque d'effets indésirables hépatiques et leur gravité.

**Tableau 4 : Médicaments dont l'administration en concomitance avec SUNVEPRA est contre-indiquée**

Médicaments contre-indiqués avec SUNVEPRA <sup>a</sup>	Mécanisme d'interaction	Observation clinique
cobicistat		
<i>Anti-arythmiques:</i> Flécaïnide Propafénone	Substrats sensibles du CYP2D6 dont la marge thérapeutique est étroite	L'augmentation des concentrations de flécaïnide et de propafénone peut entraîner des effets indésirables.
<i>Antimycobactérien</i> rifampicine <i>Immunosuppresseur</i> cyclosporine <i>Hypolipidémiant</i> gemfibrozil	Puissante inhibition des OATP 1B1 ou 2B1	Peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de SUNVEPRA.

<sup>a</sup> Ce tableau n'est pas une liste exhaustive des inducteurs ou inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A ni des inhibiteurs puissants des OATP 1B1 ou 2B1.

<sup>b</sup> Non commercialisée au Canada.

### Interactions médicamenteuses connues et potentiellement significatives

Les recommandations cliniques relatives aux interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives entre SUNVEPRA et d'autres médicaments sont résumées au [Tableau 5](#).

**Tableau 5 : Interactions médicamenteuses connues et potentiellement significatives**

Classe du médicament concomitant: Nom du médicament <sup>a</sup>	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Observation clinique
<i>Anticoagulants</i>		
Dabigatran éxétilate	↑ dabigatran éxétilate	Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsqu'on instaure un traitement par SUNVEPRA chez des patients recevant le dabigatran éxétilate ou d'autres substrats de la P-gp intestinale dont la marge thérapeutique est étroite.
<i>Antidépresseurs</i>		
Antidépresseurs tricycliques : Amitriptyline Imipramine Nortriptyline	↑ amitriptyline ↑ imipramine ↑ nortriptyline	Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque des substrats sensibles du CYP2D6 dont la marge thérapeutique est étroite, notamment certains antidépresseurs tricycliques, sont administrés en association avec SUNVEPRA. Il faudra peut-être surveiller les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et réduire leur dose (voir <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <a href="#">Interactions médicament-médicament</a>, Effets potentiels de SUNVEPRA sur d'autres médicaments</b> ).

**Tableau 5 : Interactions médicamenteuses connues et potentiellement significatives**

Classe du médicament concomitant: Nom du médicament <sup>a</sup>	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Observation clinique
<i>Antitussif</i>		
Dextrométhorphan <sup>c</sup>	↑ dextrométhorphan	Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dextrométhorphan ou d'autres substrats sensibles du CYP2D6 sont administrés en association avec SUNVEPRA. Il faut envisager de réduire la dose des substrats sensibles du CYP2D6 (voir <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Effets potentiels de SUNVEPRA sur d'autres médicaments</b> ).
<i>Agents cardiovasculaires</i>		
Anti-arythmiques : Digoxine <sup>c</sup>	↑ digoxine	La prudence s'impose lors de l'administration de digoxine et d'autres substrats de la P-gp dont la marge thérapeutique est étroite en association avec SUNVEPRA. Il convient de prescrire initialement la plus faible dose de digoxine. Surveiller les concentrations sériques de digoxine et les utiliser pour adapter la posologie de la digoxine afin d'obtenir l'effet clinique souhaité.
<i>Contraceptifs hormonaux</i>		
Éthinylestradiol + norgestimate <sup>c</sup> Éthinylestradiol + acétate de noréthindrone/noréthindrone <sup>c</sup>	↓ éthinylestradiol ↓ norelgestromine	Chez les patientes recourant à la contraception orale, un contraceptif oral à forte dose (contenant au moins 30 µg d'éthinylestradiol en association avec de l'acétate de noréthindrone/de la noréthindrone) est recommandé pendant le traitement par SUNVEPRA.
<i>Hypolipidémiants</i>		
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase:  Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine  Rosuvastatine <sup>c</sup> Simvastatine	↑ rosuvastatine	Le traitement par la rosuvastatine et d'autres substrats des OATP 1B1/1B3 peut être instauré à la dose recommandée lors de l'administration concomitante de ces agents et de SUNVEPRA. Une surveillance clinique étroite est recommandée pour déterminer l'efficacité thérapeutique des substrats des OATP et la présence d'effets secondaires.
<i>Sédatifs</i>		
Benzodiazépine : Midazolam <sup>c</sup>	↓ midazolam	La prudence est de mise lors de l'administration de SUNVEPRA en association avec le midazolam et d'autres médicaments dont l'élimination est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels la baisse des concentrations plasmatiques pourrait être associée à une diminution de l'effet thérapeutique. Parmi ces autres médicaments figurent notamment

**Tableau 5 : Interactions médicamenteuses connues et potentiellement significatives**

Classe du médicament concomitant: Nom du médicament <sup>a</sup>	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Observation clinique
		l'alfentanil, le fentanyl, la quinidine, le tacrolimus et le triazolam.

<sup>a</sup> Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

<sup>b</sup> La flèche (↑ = augmentation, ↓ = réduction) indique la direction de la variation des paramètres pharmacocinétiques.

<sup>c</sup> Ces interactions ont fait l'objet d'études (voir le [Tableau 6](#) et le [Tableau 7](#) ci-dessous).

### **Évaluation des interactions médicamenteuses**

Des études ont été effectuées sur les interactions médicamenteuses entre l'asunaprévir et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance, ainsi qu'entre l'asunaprévir et les médicaments couramment utilisés comme indicateurs d'interactions pharmacocinétiques. Les effets de l'asunaprévir sur la  $C_{max}$ , l'ASC et la  $C_{min}$  des médicaments concomitants sont résumés au [Tableau 6](#). Les effets des médicaments concomitants sur la  $C_{max}$ , l'ASC et la  $C_{min}$  de l'asunaprévir sont résumés au [Tableau 7](#). Sauf indication contraire, les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées chez des adultes en santé.

**Tableau 6: Effet de SUNVEPRA sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance**

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de SUNVEPRA	N	Rapport (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants administrés avec/sans asunaprévir		
				Aucun effet = 1,00		
				$C_{max}$	ASC	$C_{min}$
Caféine	200 mg, dose unique	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	19	0,95 (0,91, 1,00)	0,96 (0,89, 1,04)	ND
Daclatasvir	30 mg 1 f.p.j.	200 mg 2 f.p.j. <sup>b</sup>	26	1,07 (0,97, 1,18) <sup>c</sup>	1,20 (1,11, 1,30) <sup>c</sup>	1,33 (1,22, 1,45) <sup>c</sup>
Dextrométhorphan	30 mg, dose unique	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	17	2,72 (2,10, 3,53)	3,94 (3,09, 5,03)	ND
Digoxine	0,5 mg, dose unique	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	16	1,09 (0,97, 1,22)	1,30 (1,21, 1,40)	ND
	0,25 mg, dose unique	100 mg 2 f.p.j. et daclatasvir 60 mg 1 f.p.j.	16	1,77 (1,50, 2,07)	1,29 (1,20, 1,39)	ND
Escitalopram	10 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	16	0,97 (0,92, 1,02)	0,95 (0,91, 0,98)	ND

**Tableau 6: Effet de SUNVEPRA sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance**

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de SUNVEPRA	N	Rapport (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants administrés avec/sans asunaprévir		
				Aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Éthinylestradiol/ norgestimate	35 µg 1 f.p.j./ 0,180/0,215/ 0,250 mg 1 f.p.j.	600 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	17	Éthinylestradiol : 0,75 (0,67, 0,85) Norelgestromine : 0,71 (0,65, 0,77)	Éthinylestradiol : 0,72 (0,67, 0,78) Norelgestromine : 0,66 (0,62, 0,70)	ND
Éthinylestradiol/ acétate de noréthindrone	30 µg 1 f.p.j./ 1,5 mg 1 f.p.j. (contraceptif oral à forte dose)	100 mg 2 f.p.j. et daclatasvir 60 mg 1 f.p.j.	36	Éthinylestradiol : 0,93 (0,86, 0,99) Noréthindrone : 0,93 (0,85, 1,01)	Éthinylestradiol : 0,86 (0,82, 0,89) Noréthindrone : 1,02 (0,94, 1,11)	ND
			36	Éthinylestradiol <sup>d</sup> : 1,36 (1,28, 1,45) Noréthindrone <sup>d</sup> : 1,26 (1,17, 1,36)	Éthinylestradiol <sup>d</sup> : 1,27 (1,21, 1,33) Noréthindrone <sup>d</sup> : 1,43 (1,34, 1,52)	ND
Losartan	25 mg, dose unique	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	18	1,63 (1,35, 1,97)	0,89 (0,81, 0,98)	ND
Méthadone	Dose stable en traitement d'entretien 40-120 mg	100 mg 2 f.p.j.	15	Méthadone totale : 1,00 (0,89, 1,12) R-méthadone : 0,97 (0,86, 1,08)	Méthadone totale : 0,94 (0,84, 1,05) R-méthadone : 0,91 (0,82, 1,01)	Méthadone totale : 0,91 (0,80, 1,03) R-méthadone : 0,88 (0,80, 0,98)
Midazolam	5 mg, oral dose unique	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	19	0,79 (0,73, 0,87)	0,71 (0,67, 0,75)	ND
Oméprazole	40 mg, dose unique	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	18	0,96 (0,79, 1,16)	0,80 (0,69, 0,94)	ND
Peginterféron alfa <sup>e</sup>	180 µg 1 fois par semaine	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	10	↔ <sup>f</sup>	↔ <sup>f</sup>	↔ <sup>f</sup>
Ribavirine <sup>e</sup>	1 000 ou 1 200 mg/jour en 2 doses fractionnées	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	11	↔ <sup>f</sup>	↔ <sup>f</sup>	↔ <sup>f</sup>
Rosuvastatine	10 mg, dose unique	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	20	1,95 (1,47, 2,58)	1,41 (1,26, 1,57)	ND
Sertraline	50 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	18	0,81 (0,67, 0,97)	0,79 (0,67, 0,94)	ND

<sup>a</sup> Le comprimé d'asunaprévir (non commercialisé) à 200 mg administré avec des aliments a une biodisponibilité comparable à la capsule molle d'asunaprévir à 100 mg.

<sup>b</sup> Capsules non commercialisées.

<sup>c</sup> Les résultats ont été normalisés en fonction d'une dose de 60 mg de daclatasvir.

<sup>d</sup> Paramètres pharmacocinétiques de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone lorsqu'un contraceptif oral à forte dose est administré en concomitance avec l'asunaprévir et le daclatasvir et lorsqu'un contraceptif oral à faible dose (éthinylestradiol à 20 µg 1 f.p.j./noréthindrone à 1 mg 1 f.p.j.) est administré seul.

<sup>e</sup> Étude menée chez des sujets atteints d'une infection chronique par le VHC.

<sup>f</sup> Les paramètres pharmacocinétiques du peginterféron alfa et de la ribavirine chez les sujets ayant reçu le peginterféron alfa, la ribavirine et l'asunaprévir étaient comparables à ceux observés chez les sujets ayant reçu le peginterféron alfa, la ribavirine et un placebo.

ND = non disponible.

**Tableau 7 : Effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques de SUNVEPRA**

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de SUNVEPRA	N	Rapport (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'asunaprévir administré avec/sans médicament concomitant		
				Aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Daclatasvir	30 mg 1 f.p.j.	200 mg 2 f.p.j. <sup>a</sup>	26	0,58 (0,45, 0,76) <sup>b</sup>	0,87 (0,73, 1,04) <sup>b</sup>	1,76 (1,42, 2,17) <sup>b</sup>
Escitalopram	10 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	16	0,87 (0,65, 1,18)	0,92 (0,76, 1,12)	ND
Kétoconazole	200 mg 2 f.p.j.	200 mg 2 f.p.j. <sup>c</sup>	19	6,92 (5,92, 8,09)	9,65 (8,64, 10,77)	9,35 (8,31, 10,53)
Peginterféron alfa <sup>d</sup>	180 µg 1 fois par semaine	200 mg 2 f.p.j. <sup>c</sup>	11	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>
Ribavirine <sup>d</sup>	1 000 ou 1 200 mg/jour en 2 doses fractionnées	200 mg 2 f.p.j. <sup>c</sup>	11	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>
Rifampicine	600 mg, dose unique	200 mg, dose unique à jeun <sup>c</sup>	20	21,11 (14,27, 31,24)	14,81 (11,22, 19,53)	ND
	600 mg 1 f.p.j.	600 mg 2 f.p.j. <sup>c</sup>	20	0,95 (0,60, 1,50)	0,79 (0,56, 1,09)	ND
Sertraline	50 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	18	0,94 (0,70, 1,28)	0,88 (0,70, 1,11)	ND

<sup>a</sup> Capsules non commercialisées.

<sup>b</sup> Les résultats ont été normalisés en fonction d'une dose de 600 mg.

<sup>c</sup> Le comprimé d'asunaprévir (non commercialisé) à 200 mg administré avec des aliments a une biodisponibilité comparable à la capsule molle d'asunaprévir à 100 mg.

<sup>d</sup> Étude menée chez des sujets atteints d'une infection chronique par le VHC.

<sup>e</sup> Les paramètres pharmacocinétiques de l'asunaprévir administré en association avec le peginterféron et la ribavirine au cours de cette étude étaient comparables à ceux observés pendant une étude chez des sujets infectés par le VHC ayant reçu l'asunaprévir et le daclatasvir pendant 14 jours.  
ND = non disponible.

### **Médicaments ne présentant pas d'interactions significatives avec SUNVEPRA**

D'après les résultats des études sur les interactions médicamenteuses (voir le [Tableau 6](#) et le [Tableau 7](#) ci-dessus), aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée lorsque SUNVEPRA était administré avec les médicaments suivants : daclatasvir, escitalopram, méthadone, peginterféron alfa, ribavirine, sertraline, caféine et autres substrats du CYP1A2, losartan et autres substrats du CYP2C9, oméprazole et autres substrats du CYP2C19.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été observée. SUNVEPRA peut être pris sans égard aux aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Le millepertuis est contre-indiqué en concomitance avec SUNVEPRA, car l'administration concomitante du millepertuis, un inducteur du CYP3A, est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de SUNVEPRA (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les interactions de SUNVEPRA avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

SUNVEPRA ne doit pas être administré en monothérapie.

Le schéma thérapeutique dépend du génotype du virus.

SUNVEPRA peut être pris sans égard aux aliments.

### **Analyses préalables à l'instauration du traitement**

Tous les patients infectés par le VHC doivent faire l'objet d'un dépistage pour déceler les signes d'une infection existante ou antérieure par le VHB (dosage de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc) avant l'instauration du traitement par SUNVEPRA (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

### **Dose recommandée**

La posologie recommandée de SUNVEPRA chez les adultes est de 100 mg par voie orale deux fois par jour, pendant 24 semaines.

Les schémas thérapeutiques recommandés en association avec SUNVEPRA, en fonction du

génotype du virus, sont présentés au [Tableau 8](#). Pour obtenir des recommandations posologiques particulières au sujet des autres agents du traitement d'association, consulter la monographie des produits concernés.

**Tableau 8 : Schémas thérapeutiques et durée du traitement selon la population de patients**

Population de patients	Traitement	Durée du traitement
<b>Génotype 1b</b> Patients jamais traités <sup>a</sup> ou déjà traités <sup>b</sup> , présentant ou non une cirrhose compensée	SUNVEPRA et DAKLINZA (DUAL)	24 semaines
<b>Génotype 1 ou 4</b> Patients jamais traités <sup>a,c</sup> ou déjà traités <sup>b</sup> , présentant ou non une cirrhose compensée	SUNVEPRA, DAKLINZA, peginterféron alfa et ribavirine (QUAD)	24 semaines

<sup>a</sup> Patients jamais traités : patients n'ayant jamais été exposés à un interféron, à la ribavirine ou à un autre agent antiviral à action directe approuvé ou expérimental ciblant précisément le VHC au moment de la mise en route du traitement.

<sup>b</sup> Patients déjà traités : patients ayant connu un échec à un traitement antérieur à base d'interféron, y compris une réponse partielle ou nulle, ou présentant une intolérance ou n'étant pas admissibles à un traitement à base d'interféron (voir **ESSAIS CLINIQUES**, [Tableau 11](#) et [Tableau 14](#) pour des définitions plus détaillées).

<sup>c</sup> L'expérience avec la quadrithérapie lors des essais cliniques chez les patients ayant déjà été traités a été extrapolée aux patients n'ayant jamais été traités.

### **Populations particulières**

#### **Enfants (< 18 ans)**

SUNVEPRA n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Aucune adaptation posologique de SUNVEPRA n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### **Insuffisance rénale**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ $Cl_{cr}$ ] inférieure à 30 mL/min) qui ne reçoivent pas d'hémodialyse, la dose recommandée de SUNVEPRA est de 100 mg une fois par jour. Aucune adaptation posologique de SUNVEPRA n'est nécessaire chez la majorité des patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux qui reçoivent une hémodialyse ou ceux qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 mL/min ou plus) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**;

**Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).**

**Insuffisance hépatique**

SUNVEPRA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aucune adaptation posologique de SUNVEPRA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Modification de la posologie et interruption du traitement**

Il n'est pas recommandé de modifier la posologie de SUNVEPRA ou de DAKLINZA en raison d'effets indésirables. Pour modifier la posologie du peginterféron alfa et de la ribavirine, se reporter à la monographie de ces médicaments. L'interruption du traitement est à éviter; si, toutefois, l'arrêt du traitement est nécessaire en raison d'effets indésirables, ni SUNVEPRA ni DAKLINZA ne doivent être administrés en monothérapie. Si on envisage de reprendre le traitement, les risques et les avantages doivent être soigneusement évalués (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans le cas du schéma thérapeutique contenant SUNVEPRA et DAKLINZA, les deux médicaments doivent être repris au même moment.

Il est recommandé d'interrompre le traitement chez les patients présentant un rebond virologique confirmé (augmentation du taux d'ARN du VHC d'au moins 1 log<sub>10</sub> UI/mL par rapport au nadir).

**Oubli d'une dose**

Il faut dire aux patients qu'en cas d'oubli d'une dose de SUNVEPRA, ils doivent la prendre le plus tôt possible s'ils s'en aperçoivent dans les huit heures suivant l'heure prévue de la prise. Cependant, s'ils constatent l'oubli plus de huit heures après l'heure prévue de la prise, ils ne doivent pas prendre la dose omise, mais prendre la dose suivante à l'heure prévue. Pour obtenir des renseignements sur l'oubli de doses de DAKLINZA, de peginterféron alfa ou de ribavirine, consulter la monographie de ces médicaments.

**SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, communiquer avec le centre antipoison de sa région.
--

Il existe peu de données cliniques sur le surdosage de SUNVEPRA. Dans le cadre des essais cliniques de phase I, on n'a observé aucun effet indésirable inattendu chez des sujets en santé ayant reçu jusqu'à 300 mg deux fois par jour (capsule de gélatine) pendant une période allant jusqu'à 10 jours. Pendant les essais cliniques, l'administration de l'asunaprévir à la dose recommandée ou à une dose plus élevée était associée à une augmentation des taux d'enzymes hépatiques.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de SUNVEPRA. Le traitement du surdosage

par SUNVEPRA doit comprendre des mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Étant donné que l'asunaprèvir se lie fortement aux protéines (> 99 %) et que son poids moléculaire est supérieur à 700, il est peu probable que la dialyse permette de réduire de façon significative les concentrations plasmatiques du médicament.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

L'asunaprèvir, un agent antiviral à action directe, est un inhibiteur du complexe sérine protéase NS3/4A du VHC (voir **MICROBIOLOGIE**).

### **Pharmacodynamique**

#### **Électrophysiologie cardiaque**

L'effet de l'asunaprèvir sur l'intervalle QTc a été évalué auprès de 120 sujets en santé dans le cadre d'une étude croisée et emboîtée à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par témoin positif et avec groupes parallèles. L'effet sur l'intervalle QTc (selon la correction de Fridericia) d'une dose suprathérapeutique d'asunaprèvir (capsule gélatineuse molle) de 300 mg deux fois par jour, par rapport au placebo, a été évalué les troisième et dixième jours d'administration du médicament. La moxifloxacine était utilisée comme témoin positif. Aucun effet statistiquement significatif de l'asunaprèvir sur la variation corrigée en fonction du placebo de l'intervalle QTc (selon la correction de Fridericia) ni aucun lien significatif entre la concentration plasmatique et la variation de l'intervalle QTc n'ont été observés.

### **Pharmacocinétique**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'asunaprèvir ont été évaluées chez des sujets adultes en santé et chez des sujets atteints d'hépatite C chronique (voir le **Tableau 9**).

**Tableau 9: Résumé des résultats de l'administration biquotidienne de SUNVEPRA chez des adultes en santé et chez des patients infectés par le VHC**

<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>Sujets en santé Moyenne géométrique (CV %)</b>	<b>Patients infectés par le VHC<sup>a</sup> Moyenne géométrique (CV %)</b>
ASC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	504 (58)	1887 (77)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	128 (58)	572 (75)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	9,5 (41)	47,6 (105)

<sup>a</sup> Asunaprèvir à 100 mg deux fois par jour en association avec le daclatasvir (HALLMARK DUAL).

### **Absorption**

La biodisponibilité orale absolue de l'asunaprèvir en capsule molle est de 9,3 %. L'asunaprèvir est rapidement absorbé après l'administration, atteignant des concentrations quantifiables après 30 minutes et des concentrations plasmatiques maximales après 1 à 4 heures. Chez les sujets en santé, les valeurs de l'ASC<sub>tau</sub> et de la C<sub>max</sub> de l'asunaprèvir ont été multipliées par quatre lorsqu'on

a doublé la dose (de 100 mg à 200 mg, sous forme de capsule gélatineuse molle), ce qui démontre que les paramètres pharmacocinétiques augmentent d'une façon plus que proportionnelle à la dose. La concentration d'asunaprévir atteint l'état d'équilibre après 7 à 10 jours d'administration biquotidienne. L'exposition a été quatre fois plus élevée chez les patients infectés par le VHC que chez les sujets en santé (voir le [Tableau 9](#)). La variabilité entre les sujets était élevée.

### ***Effet des aliments sur l'absorption à la suite de l'administration par voie orale***

Chez les sujets en santé, la prise d'une capsule molle d'asunaprévir à 100 mg avec un repas riche en matières grasses (environ 1 000 kcal, provenant à environ 50 % des lipides) a accru la vitesse d'absorption, comparativement à la prise à jeun, mais n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité globale de l'asunaprévir; la  $C_{max}$  et l'ASC ont augmenté respectivement de 34 % et 20 %. Lorsque l'asunaprévir était pris avec des aliments, il mettait environ 1,5 heure ( $T_{max}$ ) à atteindre sa concentration maximale, par rapport à environ 2,5 heures lorsqu'il était pris à jeun.

### **Distribution**

La liaison de l'asunaprévir aux protéines chez les sujets infectés par le VHC était supérieure à 99 % et était indépendante de la dose dans l'éventail de doses étudié (200-600 mg deux fois par jour).

Les essais *in vitro* sur cellules HEK-293 ont indiqué que l'asunaprévir est un substrat des transporteurs hépatiques OATP 1B1 et 2B1. Chez les sujets ayant reçu une dose de 100 mg d'asunaprévir par voie orale sous forme de capsule molle, suivie d'une dose de 100 µg d'asunaprévir marqué au carbone 14 ( $^{14}C$ ) par voie intraveineuse, le volume de distribution estimé à l'état d'équilibre était de 194 L, soit environ cinq fois le volume total d'eau corporelle, ce qui indique une distribution tissulaire importante. Une distribution préférentielle de l'asunaprévir dans le foie (concentrations hépatiques jusqu'à 1 240 fois supérieures aux concentrations plasmatiques chez l'animal) est probablement nécessaire pour que le médicament exerce son effet antiviral.

### **Métabolisme**

L'asunaprévir subit un métabolisme oxydatif dépendant principalement du CYP3A. Il est également un substrat de la P-gp et des OATP. L'ASC de l'asunaprévir a augmenté de 9 à 15 fois lorsqu'il a été administré en concomitance avec le kétoconazole (inhibiteur puissant de la CYP3A4/P-gp) ou la rifampicine (inhibiteur puissant des OATP) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'asunaprévir semble induire faiblement son propre métabolisme à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Dans une étude par marquage au carbone 14 visant à évaluer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion chez l'humain, l'asunaprévir constituait la majorité de la radioactivité dans le plasma (environ 55 % de l'ASC<sub>(0-24)</sub>), alors que les métabolites étaient associés à des ASC correspondant à moins de 5 % de la radioactivité plasmatique totale, sans égard au métabolite.

### **Excrétion**

Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'asunaprévir marqué au  $^{14}\text{C}$  chez des sujets en santé, 84 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les fèces (principalement sous forme de métabolites) et moins de 1 % a été récupérée dans l'urine (principalement sous forme de métabolites). Le métabolisme était la principale voie d'élimination de l'asunaprévir. L'asunaprévir sous sa forme inchangée représentait 7,5 % de la dose récupérée dans les fèces. L'asunaprévir ainsi que ses métabolites ont été détectés dans la bile chez l'humain. Après l'administration de doses multiples d'asunaprévir chez des sujets en santé, la demi-vie d'élimination terminale se situait entre 17 et 23 heures. Chez les sujets ayant reçu une dose de 100 mg d'asunaprévir par voie orale sous forme de capsule molle, suivie d'une dose de 100  $\mu\text{g}$  d'asunaprévir marqué au  $^{14}\text{C}$  par voie intraveineuse, la clairance corporelle totale de l'asunaprévir a été estimée à 49,5 L/h, ce qui indique qu'il s'agit d'un médicament à taux d'extraction élevé.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

#### **Enfants**

La pharmacocinétique de SUNVEPRA n'a pas été évaluée chez les enfants.

#### **Personnes âgées**

L'analyse pharmacocinétique de population effectuée sur les données issues d'essais cliniques sur SUNVEPRA a montré que, dans la fourchette évaluée (de 20 à 79 ans), l'âge n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'asunaprévir.

#### **Sexe**

L'analyse pharmacocinétique de population effectuée sur les données issues d'essais cliniques sur SUNVEPRA a montré que le sexe n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'asunaprévir.

#### **Race**

L'analyse pharmacocinétique de population effectuée sur les données issues d'essais cliniques sur SUNVEPRA a montré que la race n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'asunaprévir.

#### **Insuffisance hépatique**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'asunaprévir ont été étudiées chez des sujets non infectés par le VHC qui étaient atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh) et comparées avec celles observées chez des sujets ne présentant pas d'insuffisance hépatique. Les sujets ont reçu l'asunaprévir (capsule dure non commercialisée) à raison de 200 mg deux fois par jour pendant sept jours. L'insuffisance hépatique légère avait un effet minimal sur la pharmacocinétique de l'asunaprévir. Les expositions à l'asunaprévir à l'état d'équilibre ( $C_{\text{max}}$ ,  $\text{ASC}_{\text{tau}}$  et  $C_{\text{min}}$ ) étaient nettement plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (5,0, 9,8 et 32,9 fois supérieures, respectivement) ou d'insuffisance hépatique grave (22,9, 32,1 et 76,5 fois supérieures, respectivement) que chez les sujets ne présentant pas d'insuffisance hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Fonction**

**hépatique).**

### **Insuffisance rénale**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'asunaprévir, en tant que l'un des trois composants d'une association médicamenteuse expérimentale à dose fixe sous forme de comprimé (asunaprévir/daclatasvir/inhibiteur expérimental non nucléosidique de la NS5B), ont été étudiées après l'administration de doses multiples à des sujets non infectés par le VHC présentant une fonction rénale normale ( $Cl_{cr} \geq 90$  mL/min, définie selon la formule de la clairance de la créatinine de Cockcroft-Gault), atteints d'insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr}$  de 60 à < 90 mL/min), modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 à < 60 mL/min) ou grave ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min) non traités par hémodialyse, ou atteints d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) et traités par hémodialyse. Par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale, selon les estimations, la  $C_{max}$  de l'asunaprévir était 29 %, 65 % et 88 % plus élevée et son ASC était 33 %, 76 % et 109 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement. Selon les estimations, la  $C_{max}$  de l'asunaprévir non lié était 37 %, 87 % et 119 % plus élevée et l'ASC de l'asunaprévir non lié était 41 %, 99 % et 137 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, que chez les sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'IRSU nécessitant une hémodialyse, une baisse de 11 % de la  $C_{max}$  et une baisse de 16 % de l'ASC de l'asunaprévir ont été observées juste après l'hémodialyse, comparativement aux sujets à la fonction rénale normale. La  $C_{max}$  et l'ASC de l'asunaprévir non lié ont diminué de 2 % et 6 %, respectivement, juste après l'hémodialyse chez les sujets atteints d'IRSU nécessitant une hémodialyse, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Fonction rénale**).

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (entre 15°et 30°C) et à l'abri de la lumière, dans le contenant d'origine.

### **CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

SUNVEPRA est présenté sous forme de capsules pour administration orale renfermant 100 mg d'asunaprévir ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : butyl hydroxytoluène (BHT), monocaprylocaprate de glycérol de type 1, polysorbate 80, triglycérides à chaîne moyenne. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine, de la glycérine, du dioxyde de titane et une solution de sorbitol et de sorbitan.

Les capsules gélatineuses molles SUNVEPRA à 100 mg d'asunaprévir sont ovales, de couleur blanc opaque à jaune pâle et remplies d'une solution transparente. Elles portent l'inscription «BMS» en noir sur une ligne et «711» en noir sur une autre ligne en dessous de «BMS».

Les capsules SUNVEPRA à 100 mg sont présentées en flacons de polyéthylène haute densité de 56 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

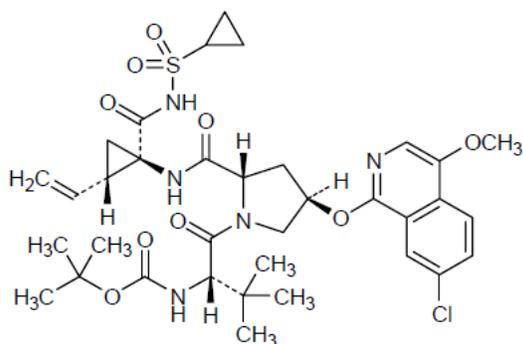
Nom propre : asunaprévir

Nom chimique : cyclopropanecarboxamide, *N*-[(1,1 diméthyléthoxy)carbonyl]-3-méthyl-L-valyl-(4*R*)-4-[(7-chloro-4-méthoxy-1-isoquinolinyloxy]- L-prolyl-1-amino-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-2-éthényl-, (1*R*,2*S*)

Formule moléculaire : C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S

Masse moléculaire : 748,29

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Apparence: L'asunaprévir est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé.

Solubilité: Sa solubilité dans l'eau à une température de 20 °C dans une solution de pH 5,72 est de 0,0003 mg/mL. L'asunaprévir est pratiquement insoluble (< 100 µg/mL) dans l'intervalle de pH physiologique (de 1,2 à 6,8).

### ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de SUNVEPRA en association avec DAKLINZA comme schéma à prise orale ont été évaluées chez des patients infectés par le VHC de génotype 1b présentant une hépatopathie compensée dans le cadre de l'essai ouvert de phase III HALLMARK-DUAL. L'efficacité et l'innocuité de SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine ont été évaluées chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 dans le

cadre de l'essai de phase III HALLMARK-QUAD (voir le [Tableau 10](#) pour connaître la méthodologie des études).

Dans le cadre de ces deux essais cliniques, la réponse virologique soutenue (RVS, guérison virologique) était définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur au seuil inférieur de quantification (SIQ) 12 semaines après la fin du traitement.

**Tableau 10 : Résumé de la méthodologie des essais portant sur SUNVEPRA administré dans le cadre d'une association pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C**

Essai	Schéma thérapeutique, posologie	Génotype/Population	Durée du traitement
HALLMARK-DUAL (AI447028, essai ouvert)	SUNVEPRA (100 mg 2 f.p.j.) et DAKLINZA (60 mg 1 f.p.j.), n = 645 Placebo, n = 102 <sup>b</sup>	Génotype (GT) 1b Hépatopathie compensée, y compris cirrhose Aucun traitement antérieur, traitement antérieur, intolérance/non-admissibilité à l'interféron	24 semaines
HALLMARK-QUAD (AI447029, essai ouvert)	SUNVEPRA (100 mg 2 f.p.j.), DAKLINZA (60 mg 1 f.p.j.), peginterféron alfa et ribavirine <sup>a</sup>	GT 1, 4, traitement antérieur Hépatopathie compensée, y compris cirrhose	24 semaines

<sup>a</sup> Peginterféron alfa-2a : 180 µg une fois par semaine; ribavirine : < 75 kg : 1 000 mg/jour (400 mg le matin et 600 mg le soir) avec de la nourriture; ≥ 75 kg : 600 mg deux fois par jour, avec de la nourriture.

<sup>b</sup> Les patients de ce groupe ont reçu un placebo pendant 12 semaines, puis ont été admis à une autre étude où ils ont reçu un traitement associant SUNVEPRA et DAKLINZA pendant 24 semaines.

**SUNVEPRA en association avec DAKLINZA pour le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1b (HALLMARK-DUAL, AI447028)**

Les caractéristiques démographiques et les autres caractéristiques de base de la population de l'étude HALLMARK-DUAL sont résumées au [Tableau 11](#).

**Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le VHC de génotype 1b<sup>a</sup> (avec ou sans cirrhose compensée) traités par SUNVEPRA et DAKLINZA dans l'étude HALLMARK-DUAL**

Caractéristique	Patients jamais traités	Patients ayant présenté une réponse partielle ou nulle au	Patients intolérants/non admissibles à

	<b>DUAL</b> <b>24 semaines</b> <b>N = 205</b> <b>n(%)</b>	<b>Placebo<sup>b</sup></b> <b>12 semaines</b> <b>N = 102</b> <b>n(%)</b>	<b>traitement antérieur<sup>c</sup></b> <b>24 semaines</b> <b>N = 205</b> <b>n(%)</b>	<b>l'interféron<sup>d</sup></b> <b>24 semaines</b> <b>N = 235</b> <b>n(%)</b>
<b>Âge (années)</b> Moyenne (plage)	53,1 (20-79)	52,5 (22-83)	56,1 (23-77)	58,0 (24-77)
<b>Sexe,</b> Masculin Féminin	101 (49,3%) 104 (50,7%)	54 (52,9%) 48 (47,1%)	111 (54,1%) 94 (45,9%)	98 (41,7%) 137 (58,3%)
<b>Race,</b> Blanche Noire Asiatique Autre	135 (65,9%) 14 (6,8%) 52 (25,4%) 4 (2,0%)	59 (57,8%) 8 (7,8%) 33 (32,4%) 2 (2,0%)	148 (72,2%) 10 (4,9%) 45 (22,0%) 2 (1,0%)	169 (71,9%) 10 (4,3%) 56 (23,8%) 0
<b>Indice de masse corporelle (IMC),</b> ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	30 (14,6%)	13 (12,7%)	32 (15,6%)	43 (18,3%)
<b>Réponse antérieure</b> Partielle Nulle	ND	ND	84 (41,0%) 119 (58,0%)	ND
<b>ARN du VHC<sup>e</sup></b> Moyenne en log <sub>10</sub> UI/mL < 800 000 UI/mL, ≥ 800 000 UI/mL,	6,24 53 (25,9%) 152 (74,1%)	6,25 26 (25,5%) 76 (74,5%)	6,51 27 (13,2%) 178 (86,8%)	6,35 48 (20,4%) 187 (79,6%)

**Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le VHC de génotype 1b<sup>a</sup> (avec ou sans cirrhose compensée) traités par SUNVEPRA et DAKLINZA dans l'étude HALLMARK-DUAL**

Caractéristique	Patients jamais traités		Patients ayant présenté une réponse partielle ou nulle au traitement antérieur <sup>c</sup>	Patients intolérants/non admissibles à l'interféron <sup>d</sup>
	DUAL 24 semaines N = 205 n(%)	Placebo <sup>b</sup> 12 semaines N = 102 n(%)		
<b>Cirrhose (classe A de Child-Pugh),</b>				
Présente	33 (16,1%)	16 (15,7%)	63 (30,7%)	111 (47,2%)
Absente	172 (83,9%)	86 (84,3%)	142 (69,3%)	124 (52,8%)
<b>Génotype IL28B rs12979860,</b>		Non évalué		
CC	76 (37,1%)		29 (14,1%)	82 (34,9%)
CT	101 (49,3%)		123 (60,0%)	102 (43,4%)
TT	28 (13,7%)		50 (24,4%)	41 (17,4%)

<sup>a</sup> Le génotype/sous-type du VHC a été évalué au moyen du test de génotypage VERSANT HCV version 2.0 (LIPA).

<sup>b</sup> Les patients de la cohorte de patients jamais traités ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit SUNVEPRA et DAKLINZA pendant 24 semaines, soit un placebo pendant 12 semaines (les patients recevant le placebo ont été admis à une autre étude où ils ont reçu un traitement associant SUNVEPRA et DAKLINZA pendant 24 semaines).

<sup>c</sup> Les cas de réponse nulle correspondaient aux patients qui n'avaient jamais connu de baisse du taux d'ARN du VHC  $\geq 2 \log_{10}$  après un traitement d'au moins 12 semaines par l'association peginterféron alfa/ribavirine ou  $\geq 1 \log_{10}$  après un traitement d'au moins 4 semaines par l'association peginterféron alfa/ribavirine. Les cas de réponse partielle correspondaient aux patients qui avaient reçu un traitement d'au moins 12 semaines par l'association peginterféron alfa/ribavirine et avaient connu une baisse du taux d'ARN du VHC  $\geq 2 \log_{10}$ , mais n'avaient jamais atteint un taux d'ARN du VHC indétectable, ou encore avaient atteint un taux d'ARN du VHC indétectable qui était redevenu détectable au cours du traitement par l'association peginterféron alfa/ribavirine.

<sup>d</sup> 61 % de patients non admissibles à un traitement à base d'interféron et à 72 % de patients intolérants à un tel traitement. Les patients intolérants/non admissibles à l'interféron remplissaient les critères définis dans le protocole concernant la dépression, l'anémie, la neutropénie et/ou la thrombocytopénie en cas de fibrose/cirrhose avancée.

<sup>e</sup> L'ARN du VHC a été quantifié à l'aide du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), qui s'emploie avec le système High Pure. Le SIQ du test était de 25 UI/mL.

## Résultats des études

Les résultats relatifs à la RVS (le paramètre d'évaluation principal) et les résultats observés chez les patients sans RVS dans le cadre de l'étude HALLMARK-DUAL sont présentés au [Tableau 12](#) par population de patients.

**Tableau 12 : Résultats thérapeutiques obtenus dans le cadre de l'étude HALLMARK-DUAL : SUNVEPRA et DAKLINZA chez des patients infectés par le VHC de génotype 1b**

Résultats thérapeutiques	Patients jamais traités 24 semaines N = 203 <sup>a</sup> n (%)	Patients ayant présenté une réponse (partielle, nulle) 24 semaines N = 205 n (%)	Patients intolérants/non admissibles à l'interféron 24 semaines N = 235 n (%)
<b>RVS12<sup>b</sup></b>	184 (91%)	169 (82%)	194 (83%)
RVR <sup>c</sup>	168 (83%)	150 (73%)	159 (68%)
RFDT <sup>d</sup>	189 (93%)	174 (85%)	204 (87%)
<b>Résultats chez les patients sans RVS</b>			
Échec virologique général	19 (9%)	36 (18%)	41 (17%)
Échec virologique en cours de traitement <sup>e</sup>	12 (6%)	29 (14%)	28 (12%)
Rebond virologique <sup>e</sup>	9 (4%)	26 (13%)	20 (9%)
Rechute <sup>e</sup>	5/189 (3%)	7/174 (4%)	12/204 (6%)
Données post-traitement manquantes	2 (1%)	0	1 (<1%)
<b>Abandon</b>			
En raison d'un effet indésirable	6 (3%)	2 (1%)	2 (1%)
Autre <sup>f</sup>	9 (4%)	26 (13%)	25 (11%)

<sup>a</sup> Les données de deux sujets de la cohorte de patients jamais traités qui avaient reçu le traitement, mais n'avaient pas fait l'objet d'une répartition aléatoire, ont été exclues de l'analyse de l'efficacité.

<sup>b</sup> RVS12 : Réponse virologique soutenue avec taux d'ARN du VHC inférieur au SIQ à la semaine 12 du suivi. Les données manquantes sur le taux d'ARN du VHC à la semaine 12 suivant la fin du traitement ont été imputées selon la méthode du report rétrospectif de la valeur suivante, c'est-à-dire en utilisant la prochaine mesure du taux d'ARN du VHC obtenue après la période prévue de mesure du taux d'ARN du VHC de la semaine 12 de suivi.

<sup>c</sup> RVR : Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 du traitement.

<sup>d</sup> RFDT : Taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

<sup>e</sup> Échec virologique en cours de traitement : Sujets ayant subi un rebond virologique (augmentation confirmée > 1 log<sub>10</sub> du taux d'ARN du VHC par rapport au nadir ou tout taux confirmé d'ARN du VHC ≥ au SIQ après avoir été < au SIQ pendant le traitement), sujets dont le taux d'ARN du VHC était ≥ au SIQ à la semaine 8 du traitement, et patients dont le taux d'ARN du VHC était détectable à la fin du traitement. Rechute : Taux d'ARN du VHC

indétectable à la fin du traitement suivi d'un taux confirmé d'ARN du VHC  $\geq$  au SIQ durant le suivi; le calcul des taux utilise comme dénominateur les sujets présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

<sup>f</sup> Aucun décès n'a été observé dans le cadre de l'étude HALLMARK-DUAL.

Parmi les patients qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur, le taux de RVS était le même (82 %) chez les 84 patients dont la réponse avait été partielle que chez les 119 patients dont la réponse avait été nulle. La réponse a été rapide (95 % des patients présentaient un taux d'ARN du VHC  $<$  au SIQ à la semaine 4).

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour évaluer la RVS12, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, dans des sous-groupes. Les taux de réponse relevés dans ces sous-groupes sont résumés au [Tableau 13](#).

**Tableau 13 : RVS observée au cours de l'étude HALLMARK-DUAL dans divers sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1b jamais traités, déjà traités et intolérants/non admissibles à l'interféron**

Caractéristique	Patients jamais traités 24 semaines N = 203 n/N(%)	Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur 24 semaines N = 205 n/N(%)	Patients intolérants/non admissibles à l'interféron 24 semaines N = 235 n/N(%)
ARN du VHC < 800 000 UI/mL $\geq$ 800 000 UI/mL	52/53 (98%) 132/150 (88%)	25/27 (93%) 144/178 (81%)	42/48 (88%) 152/187 (81%)
Cirrhose Présente Absente	29/32 (91%) 155/171 (91%)	55/63 (87%) 114/142 (80%)	90/111 (81%) 104/124 (84%)
NS5A au début de l'étude Sans Y93H ou L31F/I/M/V <sup>a</sup> Avec Y93H ou L31F/I/M/V <sup>a</sup>	162/169 (96%) 10/17 (59%)	151/165 (92%) 7/25 (28%)	172/191 (90%) 11/30 (37%)

<sup>a</sup> L'analyse inclut les patients pour lesquels les données sur la séquence NS5A étaient disponibles au début de l'étude. Lors de l'étude HALLMARK-DUAL, la prévalence globale des polymorphismes NS5A en L31F/I/M/V ou Y93H était de 12 % : 4 % des patients présentaient des polymorphismes en L31 seulement, 8 % en Y93H seulement et 0,3 % en L31I/M et en Y93H.

Aucune différence n'a été observée quant à la réponse antivirale selon la race, l'indice de masse corporelle (IMC), le sexe, l'âge, l'allèle IL28B ou la présence ou l'absence de cirrhose dans l'une ou l'autre des populations de traitement. Les taux de RVS étaient systématiquement élevés dans toutes les catégories de charge virale initiale. Parmi les patients âgés de 65 ans ou plus, 88 % (117/133) ont obtenu une RVS; parmi ceux âgés de 75 ans ou plus, 100 % (10/10) ont obtenu une RVS.

**SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine pour le traitement des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 (HALLMARK-QUAD, AI447029)**

Les caractéristiques démographiques et les autres caractéristiques de base de la population de l'étude HALLMARK-QUAD sont résumées au [Tableau 14](#).

**Tableau 14: Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base des patients déjà traités<sup>a</sup> atteints d'une infection par le VHC de génotype 1 ou 4 traités par SUNVEPRA, DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine dans le cadre de l'étude HALLMARK-QUAD**

Caractéristique	VHC de génotype 1 24 semaines N = 354 n (%)	VHC de génotype 4 24 semaines N = 44 n (%)
<b>Âge (années)</b> Moyenne (plage)	52,9 (19-76)	50,8 (20-71)
<b>Sexe,</b> Masculin Féminin	240 (67,8%) 114 (32,3%)	33 (75,0%) 11 (25,0%)
<b>Race,</b> Blanche Noire Asiatique Autre	271 (76,6%) 33 (9,3%) 47 (13,3%) 3 (0,8%)	33 (75,0%) 4 (9,1%) 1 (2,3%) 6 (13,6%)
<b>Génotype du VHC</b> 1a 1b	176 (49,7%) 178 (50,3%)	ND ND
<b>ARN du VHC<sup>b</sup></b> Moyenne en log <sub>10</sub> UI/mL < 800 000 UI/mL, ≥ 800 000 UI/mL,	6,50 47 (13,3%) 307 (86,7%)	6,08 15 (34,1%) 29 (65,9%)
<b>Cirrhose (classe A de Child-Pugh),</b> Présente Absente	73 (20,6%) 281 (79,4%)	20 (45,5%) 24 (54,5%)
<b>Génotype IL28B rs12979860,</b>  CC CT TT	33 (9,3%) 231 (65,3%) 90 (25,4%)	3 (6,8%) 32 (70,5%) 10 (22,7%)

<sup>a</sup> Tous les patients avaient présenté une réponse nulle ou partielle à un traitement antérieur par l'association peginterféron alfa-2a ou alfa-2b et ribavirine. Les cas de réponse nulle correspondaient aux patients qui n'avaient jamais connu de baisse du taux d'ARN du VHC  $\geq 2 \log_{10}$  après un traitement d'au moins 12 semaines par l'association peginterféron alfa/ribavirine ou  $\geq 1 \log_{10}$  après un traitement d'au moins 4 semaines par l'association peginterféron alfa/ribavirine. Les cas de réponse partielle correspondaient aux patients qui avaient

reçu un traitement d'au moins 12 semaines par l'association peginterféron alfa/ribavirine et avaient connu une baisse du taux d'ARN du VHC  $\geq 2 \log_{10}$ , mais n'avaient jamais atteint un taux d'ARN du VHC indétectable, ou encore avaient atteint un taux d'ARN du VHC indétectable qui était redevenu détectable au cours du traitement par l'association peginterféron alfa/ribavirine.

- b L'ARN du VHC a été quantifié à l'aide du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), qui s'emploie avec le système High Pure. Le SIQ du test était de 25 UI par mL.

## Résultats des études

Les résultats relatifs à la RVS (le paramètre d'évaluation principal) et les résultats observés chez les patients sans RVS dans le cadre de l'étude HALLMARK-QUAD sont présentés au [Tableau 15](#) par population de patients. L'efficacité démontrée du traitement par SUNVEPRA, DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 ayant présenté une réponse nulle au traitement antérieur indique que ce schéma devrait également être efficace chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 n'ayant jamais été traités.

**Tableau 15: Résultats thérapeutiques obtenus dans le cadre de l'étude HALLMARK-QUAD : SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine chez des patients déjà traités infectés par le VHC de génotype 1 ou 4**

Résultats thérapeutiques	VHC de génotype 1 24 semaines N = 354 n (%)	VHC de génotype 4 24 semaines N = 44 n (%)
RVS12 <sup>a</sup>	330 (93%)	44 (100%)
RVR <sup>b</sup>	292 (83%)	36 (82%)
RFDT <sup>c</sup>	337 (95%)	43 (98%)
<b>Résultats chez les patients sans RVS</b>		
Échec virologique général	24 (7%)	0
Échec virologique en cours de traitement <sup>d</sup>	12 (3%)	0
Rebond virologique <sup>d</sup>	11 (3%)	0
Rechute <sup>d</sup>	8/337 (2%)	0
Données post-traitement manquantes	4 (1%)	0
<b>Abandon</b>		
En raison d'un effet indésirable	7 (2%)	0
Autre <sup>e</sup>	12 (3%)	0

<sup>a</sup> RVS12 : Réponse virologique soutenue avec taux d'ARN du VHC inférieur au SIQ à la semaine 12 du suivi. Les données manquantes sur le taux d'ARN du VHC à la semaine 12 suivant la fin du traitement ont été imputées selon la méthode du report rétrospectif de la valeur suivante, c'est-à-dire en utilisant la prochaine mesure du taux d'ARN du VHC obtenue après la période prévue de mesure du taux d'ARN du VHC de la semaine 12 de suivi.

<sup>b</sup> RVR : Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 du traitement.

<sup>c</sup> RFDT : Taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

<sup>d</sup> Échec virologique en cours de traitement : Patients ayant subi un rebond virologique (augmentation confirmée > 1 log<sub>10</sub> du taux d'ARN du VHC par rapport au nadir ou tout taux confirmé d'ARN du VHC ≥ au SIQ après la confirmation d'un taux indétectable), patients qui présentaient un taux confirmé d'ARN du VHC ≥ au SIQ à la semaine 8 du traitement, et patients dont le taux d'ARN du VHC était détectable à la fin du traitement. La rechute était définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ au SIQ pendant le suivi alors qu'il était indétectable à la fin du traitement. Le calcul des taux de rechute utilise comme dénominateur les sujets présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

<sup>e</sup> Aucun décès n'est survenu pendant la phase de traitement de l'étude HALLMARK-QUAD.

La réponse a été rapide (98 % des patients présentaient un taux d'ARN du VHC < au SIQ à la semaine 4).

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour évaluer la RVS12, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, dans divers sous-groupes. Les taux de réponse relevés dans ces sous-groupes sont résumés au [Tableau 16](#).

**Tableau 16 :RVS observée au cours de l'étude HALLMARK-QUAD dans divers sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 ayant déjà été traités**

Caractéristique	VHC de génotype 1 24 semaines N = 354 n/N (%)	VHC de génotype 4 24 semaines N = 44 n/N (%)
Antécédents de traitement		
Patient ayant présenté une réponse partielle au traitement antérieur	111/120 (93%)	10/10 (100%)
Patient ayant présenté une réponse nulle au traitement antérieur	219/234(94%)	34/34 (100%)
Génotype		
1a	154/176 (88%)	NA
1b	176/178 (99%)	
ARN du VHC		
< 800 000 UI/mL	46/47 (98%)	15/15 (100%)
≥ 800 000 UI/mL	284/307 (93%)	29/29 (100%)
Cirrhose		
Présente	66/73 (90%)	20/20 (100%)
Absente	264/281 (94%)	24/24 (100%)

Aucune différence n'a été observée quant à la réponse antivirale selon le sexe, l'âge, l'IMC, le taux d'ARN du VHC au début de l'étude, la présence ou l'absence de polymorphismes au début de l'étude, le statut IL28B ou la présence ou l'absence de cirrhose dans l'une ou l'autre des populations de traitement.

### **Suivi à long terme**

On dispose de données limitées provenant d'une étude de suivi en cours visant à évaluer la durabilité de la réponse jusqu'à trois ans après un traitement par SUNVEPRA. Parmi les 255 patients qui avaient atteint une RVS12 avec SUNVEPRA et DAKLINZA, sur une durée médiane de suivi après la RVS12 d'environ 8,5 mois, une rechute (< 1 %) a été observée. Aucune rechute ne s'est produite parmi les 31 patients qui avaient obtenu une RVS12 avec SUNVEPRA, DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine, sur une durée médiane de suivi après la RVS12 d'environ 18 mois.

## **MICROBIOLOGIE**

### **Mode d'action**

L'asunaprévir est un inhibiteur du complexe sérine protéase NS3/4A du VHC, un complexe enzymatique qui transforme la polyprotéine du VHC pour produire des protéines virales matures nécessaires à la réplication virale.

## **Activité antivirale**

Dans les essais biochimiques, l'asunaprévir était le plus actif contre les complexes protéase NS3/4A du génotype 1 du VHC (CI<sub>50</sub> [concentration inhibitrice à 50 %] pour le génotype 1a de 0,7 à 1,8 nM; CI<sub>50</sub> pour le génotype 1b de 0,3 nM) et avait une activité réduite contre les génotypes 2 (CI<sub>50</sub> pour le génotype 2a de 15 nM; CI<sub>50</sub> pour le génotype 2b de 78 nM) et 3 (CI<sub>50</sub> pour le génotype 3a de 320 nM). Les concentrations actives contre les génotypes 4a, 5a et 6a étaient de 1,6, 1,7 et 0,9 nM, respectivement. Dans les essais cellulaires sur réplicons du VHC, l'asunaprévir a inhibé la réplication des génotypes 1a, 1b et 2a du VHC à des concentrations efficaces (réduction de 50 %, CE<sub>50</sub>) de 4, 1,2 et 230 nM, respectivement. Contre les réplicons hybrides encodant le domaine de la protéase NS3 du génotype 4a du VHC, les valeurs de CE<sub>50</sub> observées étaient comprises entre 1,8 et 7,6 nM, tandis qu'une activité réduite a été notée contre les réplicons hybrides de la protéase NS3 des génotypes 2b et 3a (CE<sub>50</sub> pour le génotype 2b = 480 nM; CE<sub>50</sub> pour le génotype 3a = 1162 nM).

L'asunaprévir a eu des interactions additives et/ou synergiques avec l'interféron alfa, le daclatasvir, les inhibiteurs allostériques ou du site actif de la NS5B du VHC ciblant le site I ou le site II et la ribavirine au cours d'études sur des traitements d'association comprenant deux ou trois médicaments dans lesquelles on a utilisé un système cellulaire de réplicons du VHC. Aucun effet antagoniste sur l'activité antivirale n'a été observé.

## **Résistance**

Veillez consulter la monographie de DAKLINZA pour connaître les cultures cellulaires employées et les profils de résistance clinique du daclatasvir, notamment pour obtenir des renseignements importants sur les polymorphismes de la NS5A associés à une résistance.

### **Dans les cultures cellulaires**

Des réplicons du génotype 1a et du génotype 1b du VHC présentant une sensibilité réduite à l'asunaprévir ont été sélectionnés dans les cultures cellulaires et caractérisés afin de déterminer la résistance génotypique et phénotypique à l'asunaprévir. La résistance à l'asunaprévir a été évaluée en introduisant dans la chaîne principale des réplicons correspondants des substitutions de la protéase NS3 apparues en cours de traitement. Dans les réplicons du génotype 1a du VHC résistant à l'asunaprévir, les substitutions prédominantes ont été détectées aux acides aminés R155K, D168G et I170T. Les réplicons recombinants contenant ces substitutions ont confirmé le rôle de ces dernières dans la résistance à l'asunaprévir (réduction de 5 à 21 fois de la sensibilité à l'asunaprévir).

Dans les réplicons du génotype 1b du VHC résistant à l'asunaprévir, les substitutions prédominantes ont été détectées à l'acide aminé D168A/G/H/V/Y. Les réplicons recombinants contenant ces substitutions ont confirmé le rôle de ces dernières dans la résistance à l'asunaprévir (réduction de 16 à 280 fois de la sensibilité à l'asunaprévir).

## Dans les études cliniques

### *Effets des polymorphismes du VHC au début de l'étude sur la réponse au traitement*

Des analyses ont été effectuées pour examiner le lien entre les substitutions d'acides aminés de la NS3 naturellement présentes au départ (polymorphismes) et le résultat thérapeutique.

#### SUNVEPRA en association avec DAKLINZA :

Des polymorphismes de la NS3 à des positions d'acides aminés associées à une résistance ont été détectés au départ chez 30,7 % des patients (278/905) pour lesquels la séquence NS3 était connue. Les polymorphismes de la protéine non structurale 3 associés à une résistance dans les échantillons du génotype 1b étaient les suivants : V36I/L, T54A/S, V55A/I, N77A/S, Q80K/L/R, cystéine S122 (C)/G/N/T, D168E et F169L. La majorité des polymorphismes de la NS3 associés à une résistance détectés au départ ont peu diminué ( $\leq 2$  fois) la sensibilité à l'asunaprévir dans les réplicons de référence du génotype 1b (Con1) contenant les substitutions correspondantes de la NS3 évalués. Le polymorphisme D168E de la NS3 présent au départ était le seul polymorphisme évalué à entraîner une diminution de la puissance de l'asunaprévir cliniquement pertinente, par rapport au témoin de référence ( $CE_{50}$  de l'asunaprévir pour le polymorphisme D168E = 67 nM p/r à témoin Con1 = 1 nM). La prévalence de ce polymorphisme était de 0,7 % (6 patients sur 905), et il était présent au départ chez 2 % des patients (3/138) n'ayant pas répondu au traitement et dont la séquence NS3 était connue. L'un des trois patients ayant connu un échec thérapeutique était également porteur du polymorphisme L31I/M-Y93H de la NS5A au départ.

#### SUNVEPRA en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine :

Sur les 379 patients dont la séquence NS3 était connue au départ dans l'étude HALLMARK-QUAD (voir **ESSAIS CLINIQUES**), quatre présentaient des polymorphismes préexistants caractéristiques de la résistance à l'asunaprévir aux positions R155 (R155K/T) et/ou D168 (D168E/N). Parmi ces quatre patients, trois présentaient des substitutions R155 et ont connu un échec virologique (tous trois étaient infectés par le VHC de génotype 1a).

### *Substitutions de résistance chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS*

Les substitutions d'acides aminés de la NS3 apparues en cours de traitement chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS avec SUNVEPRA et DAKLINZA, ou avec SUNVEPRA, DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine, selon les données regroupées des essais cliniques de phase II et III, sont présentées au Tableau 17.

**Tableau 17: Substitutions d'acides aminés de la NS3 apparues en cours de traitement selon les données regroupées des essais cliniques de phase II et III : sujets n'ayant pas obtenu de RVS avec SUNVEPRA et DAKLINZA, ou avec SUNVEPRA, DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine**

Sujets traités	SUNVEPRA et DAKLINZA	SUNVEPRA, DAKLINZA, peginterféron alfa et ribavirine		
	Catégorie	Génotype 1b n = 141 % (n)	Génotype 1a n = 23 <sup>a</sup> % (n)	Génotype 1b n = 2 % (n)
Substitutions d'acides aminés apparues dans la NS3	118	16	1	0
Toute substitution aux positions 36, 54, 56H/L, 77, 80, 122, 155, 168 et/ou 170A/M/T de la NS3	97 (114)	94 (15)	100 (1)	0
V36X + autres substitutions notées dans la NS3 <sup>b</sup>	0,8 (1)	25 (4)	0	0
R155X <sup>c</sup>	3 (4)	50 (8)	0	0
R155K	0	50 (8)	0	0
D168X <sup>d</sup>	94 (111)	44 (7)	100 (1)	0
D168V	40 (47)	0	100 (1)	0
D168E	21 (25)	38 (6)	0	0
D168X uniquement	77 (91)	38 (6)	100 (1)	0
D168X + autres substitutions notées dans la NS3 <sup>e</sup>	17 (20)	6 (1)	0	0
V36G, V36M, T54S, N77S, Q80K/L/R ou S122G/I/N/T	Moins de 10 %	Moins de 10 %	0	0

<sup>a</sup> Sur les 26 patients n'ayant pas obtenu de RVS12 selon une analyse modifiée des données des patients retenus en début d'étude (en cas de valeurs manquantes pour un point d'évaluation donné, on considérait que le patient avait connu un échec pour le point d'évaluation en question seulement), 2 patients (1 porteur du VHC de génotype 1a et 1 porteur du VHC de génotype 4) ont obtenu une RVS12 selon une analyse avec valeurs imputées (chez les patients pour lesquels on ne connaissait pas le taux d'ARN du VHC à la semaine 12 suivant la fin du traitement, on a utilisé la prochaine valeur du taux d'ARN du VHC).

<sup>b</sup> X peut correspondre à G (génotype 1b) ou à M (génotype 1a). Les autres substitutions notées de la NS3 peuvent être R155K ou D168E.

<sup>c</sup> X peut correspondre à G, à K ou à Q.

<sup>d</sup> X peut correspondre aux substitutions D168 A, E, F, H, N, T, V ou Y de la NS3.

<sup>e</sup> Pour les patients porteurs du génotype 1a, les autres substitutions de la NS3 incluaient V36M; pour les patients porteurs du génotype 1b, les autres substitutions de la NS3 pouvaient être V36G, T54S, N77S, Q80R, S122D/G/I/T ou R155Q.

### ***Persistence des substitutions associées à une résistance***

La persistance des substitutions de la NS3 associées à une résistance a été surveillée après le traitement chez les patients ayant connu un échec thérapeutique dans le cadre des essais cliniques de phase II et III portant sur des schémas contenant SUNVEPRA. Parmi les patients traités par SUNVEPRA et DAKLINZA, 41 ont fait l'objet d'un suivi (32 patients pendant 24 semaines après le traitement, et 9 patients pendant 36 à 48 semaines après le traitement). Les substitutions de la NS3 du VHC de génotype 1b associées à une résistance apparues au cours du traitement ont persisté à des niveaux détectables chez 19 patients sur les 32 surveillés pendant 24 semaines après le traitement et chez 1 patient sur les 9 surveillés pendant 36 à 48 semaines après le traitement.

La non-détection d'une substitution associée à la résistance n'indique pas nécessairement que le virus pharmacorésistant n'est plus présent. On ne connaît pas les répercussions cliniques à long terme d'un virus dans lequel apparaissent des substitutions de résistance à l'asunaprévir.

### **Résistance croisée**

Une résistance croisée entre l'asunaprévir et d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A est prévisible. Des effets minimes sur l'activité anti-VHC de l'asunaprévir ont été observés contre les réplicons des génotypes 1a et 1b présentant des substitutions des acides aminés de la NS3 aux positions V36 et T54 (variantes de la résistance au télaprévir et au bocéprévir). En revanche, contre les réplicons du génotype 1a présentant des substitutions des acides aminés de la NS3 aux positions R155K et V36M + R155K, ainsi que contre les réplicons du génotype 1b présentant des substitutions aux positions A156T/V (variantes de la résistance au télaprévir, au bocéprévir et au siméprévir) et D168V (variante de la résistance au siméprévir), une diminution de la sensibilité à l'asunaprévir (de 6 à 357 fois) a été observée.

Les réplicons du VHC exprimant des substitutions associées à la résistance à l'asunaprévir sont restés pleinement sensibles à l'interféron alfa et à la ribavirine, ainsi qu'à d'autres antiviraux à action directe ayant des modes d'action différents, tels que les inhibiteurs de la NS5A et de la NS5B du VHC.

## **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicité générale**

Des études sur la toxicité de doses répétées d'asunaprévir ont été menées chez le rat ( $\leq 6$  mois) et chez le chien ( $\leq 9$  mois). D'après les études d'une durée d'un mois menées chez le rat et le chien, les principaux organes cibles étaient le tractus gastro-intestinal et le foie. Ces résultats ont été observés à des doses et à des expositions élevées et n'ont pas été notés au cours des études d'une durée de six mois chez le rat ou d'une durée de neuf mois chez le chien. Chez le rat, à la suite de l'administration pendant un mois d'une dose de 600 mg/kg/jour (81 fois l'ASC observée chez l'humain à la dose recommandée), des augmentations de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALT) et de la concentration de bilirubine totale ont été observées sans corrélation histologique. Chez le chien, à une dose de 300 mg/kg/jour (375 fois la dose

recommandée chez l'humain), l'asunaprévir n'était pas toléré après son administration pendant un mois, et on a observé à cette dose une nécrose coagulante hépatique minime ou légère accompagnée d'augmentations proportionnelles de l'activité sérique de l'ALT et de la  $\gamma$ -glutamyl-transférase et de la concentration de bilirubine totale.

Il y a eu des augmentations de l'incidence des vomissements chez les chiens ayant reçu une dose de 300 mg/kg/jour pendant un mois; il s'agissait du seul signe évocateur d'une atteinte du tractus gastro-intestinal.

Des changements hématologiques minimes ont été observés chez le rat et chez le chien après l'administration pendant un mois d'une dose de 600 ou de 300 mg/kg/jour, respectivement; ils comprenaient une augmentation de l'indice de distribution des globules rouges et une diminution du volume globulaire moyen. Ces modifications reflétaient une diminution de la taille des globules rouges et semblaient indiquer un changement dans le métabolisme du fer. Ces changements hématologiques n'ont pas été considérés comme indésirables compte tenu de leur nature et de leur gravité négligeables, et aucun effet histologique sur la moelle osseuse n'a été observé au cours des études d'une durée d'un mois et de six mois chez le rat et d'une durée d'un mois et de neuf mois chez le chien.

Parmi les autres modifications chimiques dans le sérum associées à l'asunaprévir qui ont été observées aux doses de 600 et de 300 mg/kg/jour (doses maximales évaluées) chez le rat et le chien, respectivement, dans le cadre des études d'une durée d'un mois figuraient des diminutions minimes ou légères des taux de protéine totale, d'albumine et de globulines. Chez le rat, la malabsorption et/ou la perte entérique accélérée de protéines associées aux changements intestinaux pourraient avoir contribué aux modifications observées dans les protéines sériques.

Par rapport aux observations faites après un mois, il n'y a eu aucune progression de la toxicité ni aucun nouvel organe cible dans les études de toxicité chronique menées chez le rat et chez le chien. L'asunaprévir a été bien toléré sur le plan clinique, et aucune modification pathologique de nature anatomique ou clinique, importante sur le plan toxicologique, n'a été observée aux doses maximales évaluées chez le rat (durée de six mois; 136 fois l'ASC observée chez l'humain à la dose recommandée) ou chez le chien (durée de neuf mois; 82 fois l'ASC observée chez l'humain à la dose recommandée).

### **Toxicologie chez les jeunes animaux**

Chez les jeunes rats qui ont reçu l'asunaprévir pendant 10 semaines, le profil de toxicité était comparable à celui observé chez les rats adultes. La distension abdominale et les variations du poids corporel et de la consommation alimentaire ont été considérées comme des effets indésirables à la dose de 400 mg/kg/jour (dose maximale évaluée). La valeur de l'ASC à la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les jeunes rats était 98 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

L'asunaprévir n'était pas cancérogène chez la souris à des valeurs de l'ASC 350 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée, ni chez le rat à des valeurs de l'ASC 54 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. On n'a observé aucun signe d'activité mutagène ou clastogène au cours des tests de mutagénèse réalisés *in vitro* (test d'Ames), des tests de mutation sur cellules mammaliennes effectués à partir de cellules ovariennes de hamster chinois ou d'un test du micronoyau par voie orale mené *in vivo* chez le rat.

### **Altération de la fertilité**

Le daclatasvir n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles (à 105 et 101 fois l'ASC observée chez l'humain à la dose recommandée, respectivement).

### **Toxicité pour la reproduction**

L'asunaprévir n'était pas associé à une toxicité fœtale sélective lorsqu'il a été administré à des souris ou à des lapines gravides au cours de l'organogénèse à des doses pour la mère associées à des valeurs d'ASC 472 fois (chez la souris) et 1,2 fois (chez la lapine) supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. Lors d'une étude portant sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, on n'a constaté aucune toxicité pour le développement à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg par jour, associées à des valeurs d'ASC 76 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. À la dose maximale évaluée (400 mg/kg/jour), une toxicité pour la mère et pour le développement a été observée. Chez le rat, la toxicité maternelle observée à une dose de 400 mg/kg/jour chez les mères se manifestait par des signes cliniques (maigreur, déshydratation soupçonnée et distension abdominale), par une diminution du poids corporel à la fin de la gestation et au début de la lactation, par une baisse de la consommation alimentaire tout au long de la gestation et de la lactation et par des signes macroscopiques de nécropsie, à savoir une pâleur et une hypertrophie des glandes surrénales chez les mères et une dilatation et un épaississement de l'intestin chez les petits. Les manifestations de toxicité pour le développement comprenaient une diminution de la survie et une réduction du poids qui ont persisté à l'âge adulte, associée à une baisse de la consommation alimentaire. La valeur de l'ASC associée à cette dose est 193 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

## RÉFÉRENCES

1. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F *et al.* Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *Journal of Hepatology* 2013; 58:655-62.
2. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E *et al.* Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *The New England Journal of Medicine.* 2012; 366:216-24.
3. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K *et al.* Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014; Jun; 59(6):2083-91.
4. Chayama Kazuaki, Takahashi Shoichi, Toyota Joji *et al.* Dual Therapy with the Nonstructural Protein 5A Inhibitor, Daclatasvir, and the Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor, Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Null Responders. *Hepatology* 2012; 55; 742-48.

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

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### **PrSUNVEPRA<sup>MC</sup>** **(capsules d'asunaprévir)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SUNVEPRA** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout au sujet de ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SUNVEPRA**.

#### **Pourquoi SUNVEPRA est-il utilisé?**

PrSUNVEPRA est utilisé pour traiter l'infection chronique (de longue durée) par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes de génotypes 1 et 4. Le SUNVEPRA est employé avec d'autres médicaments qui traitent aussi l'infection chronique par le VHC, soit le DAKLINZA administré seul ou en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine.

Chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite C, le virus est présent dans le sang et le foie.

SUNVEPRA ne doit pas être pris seul.

SUNVEPRA n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans.

#### **Comment SUNVEPRA agit-il?**

PrSUNVEPRA, administré en association avec d'autres médicaments, s'est révélé capable de guérir l'infection chronique par le VHC chez la plupart des patients. Un patient est considéré guéri lorsque le VHC n'est plus présent dans son sang (demeure à un niveau indétectable) pendant trois mois après la fin du traitement.

Le SUNVEPRA bloque une protéine dont le virus a besoin pour se multiplier, ce qui contribue à diminuer la quantité de virus dans l'organisme.

#### **Quels sont les ingrédients de SUNVEPRA?**

Ingrédients médicinaux : asunaprévir

Ingrédients non médicinaux : Butyl hydroxytoluène (BHT), monocaprylocaprate du glycérol de type 1, polysorbate 80 et triglycérides à chaîne moyenne. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine, de la glycérine, du dioxyde de titane et une solution de sorbitol et de sorbitan.

#### **SUNVEPRA est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

PrSUNVEPRA est offert sous forme de capsules. Chaque capsule contient 100 mg d'asunaprévir. L'asunaprévir est l'ingrédient médicinal. Les capsules gélatineuses molles SUNVEPRA à 100 mg

sont ovales et de couleur blanc opaque à jaune pâle. Elles portent l'inscription « BMS » en noir sur une ligne et « 711 » en noir sur une autre ligne en dessous de « BMS ».

**Ne prenez pas SUNVEPRA si:**

- vous êtes allergique à l'asunaprévir ou à tout autre ingrédient de ce produit (voir la section **Quels sont les ingrédients de SUNVEPRA**);
- vous avez certains problèmes de foie autres que l'hépatite C, tel qu'il a été déterminé par votre professionnel de la santé. Si vous avez ou avez eu des problèmes de foie, informez-en votre professionnel de la santé;
- vous prenez certains médicaments (voir la section ci-dessous **Ne prenez pas SUNVEPRA si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants**);
- votre professionnel de la santé vous conseille de prendre le peginterféron alfa et la ribavirine en association avec SUNVEPRA et DAKLINZA alors que vous ou votre partenaire êtes enceinte ou pouvez le devenir. La ribavirine peut provoquer des anomalies congénitales ou la mort de l'enfant à naître.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SUNVEPRA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

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

- vous avez subi une greffe du foie ou avez eu une maladie hépatique ou des problèmes de foie;
- vous êtes atteint ou avez été atteint d'hépatite B. Il est possible que l'activité de l'hépatite B augmente lorsque des médicaments comme SUNVEPRA sont utilisés pour traiter l'hépatite C. Votre médecin surveillera votre taux de virus de l'hépatite B et pourrait effectuer des analyses sanguines avant, pendant et après votre traitement contre l'hépatite C. Il pourrait vous prescrire un traitement contre l'hépatite B;
- vous êtes porteur du VIH-1;
- vous avez une maladie rénale;
- vous avez toute autre affection médicale;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir (voir la section **Grossesse**);
- vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire. On ne sait pas si SUNVEPRA passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si vous allez prendre le SUNVEPRA ou si vous allez allaiter. Vous ne devez pas faire les deux en même temps;
- vous prenez d'autres médicaments.

## Grossesse

**Si vous prenez du SUNVEPRA en association avec le DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine :** Vous ou votre partenaire sexuelle ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement.

– **Les femmes et les hommes doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement par le peginterféron alfa et la ribavirine.** Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les méthodes de contraception qui peuvent être utilisées au cours de cette période. Certains contraceptifs oraux pourraient ne pas être efficaces avec le SUNVEPRA.

– Les femmes doivent obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par le peginterféron alfa et la ribavirine, chaque mois durant le traitement, puis tous les mois pendant les 6 mois suivant la fin du traitement.

– Si vous ou votre partenaire devenez enceinte pendant que vous prenez SUNVEPRA, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Si vous NE prenez PAS le peginterféron alfa et la ribavirine, les renseignements suivants à propos de la grossesse s'appliquent :

– On ne connaît pas les effets que pourrait avoir SUNVEPRA sur la grossesse ou sur un bébé à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, demandez à votre professionnel de la santé quelles méthodes contraceptives utiliser. Certains contraceptifs oraux pourraient ne pas être efficaces avec le SUNVEPRA.

## Enzymes hépatiques

Certaines personnes prenant le SUNVEPRA ont obtenu des résultats anormaux à des tests évaluant le fonctionnement du foie. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de subir des analyses sanguines toutes les 2 semaines durant les 12 premières semaines, puis toutes les 4 semaines pendant que vous prenez le SUNVEPRA. Si les résultats de ces tests s'écartent des valeurs normales, votre professionnel de la santé pourrait vous dire d'arrêter de prendre SUNVEPRA.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs.**

<sup>Pr</sup>SUNVEPRA et d'autres médicaments peuvent interagir entre eux. Ces interactions peuvent faire en sorte que vous ayez une quantité excessive ou insuffisante de SUNVEPRA ou d'autres médicaments dans l'organisme, ce qui risque de modifier la façon dont ces médicaments agissent, ou encore de provoquer des effets secondaires. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

**Ne prenez pas SUNVEPRA si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :**

**Antipsychotique :** thioridazine♦

**Anticonvulsivants :** phénytoïne (Dilantin, Phenytek♦), carbamazépine (Carbatrol♦, Epitol♦, Equetro♦, Tegretol), phénobarbital (Luminal♦), oxcarbazépine (Oxtellar XR♦, Trileptal)

**Anti-infectieux :** rifampicine (Rifadin, Rifamate♦, Rifater, Rimactane♦), rifabutine (Mycobutin), rifapentine (Priftin♦), nafcilline♦, clarithromycine (Biaxin, Prevpac♦), érythromycine (E.E.S., Eryc, Ery-Tab, Erythrocin, Erythrocin Stearate), télichromycine♦

**Antagoniste des récepteurs de l'endothéline :** bosentan (Tracleer)

**Glucocorticoïde systémique :** dexaméthasone (administrée par injection ou prise par voie orale)

**Produits à base d'herbes médicinales :** millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou produit contenant du millepertuis

**Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH :** éfavirenz (Sustiva, Atripla), étravirine (Intelence), névirapine (Viramune)

**Inhibiteurs de la protéase du VIH :** atazanavir (Reyataz), darunavir/ritonavir, indinavir (Crixivan), lopinavir/ritonavir (Kaletra), nelfinavir (Viracept), ritonavir (Norvir), saquinavir (Invirase), fosamprenavir (Telzir)

**Stimulant pharmacocinétique :** cobicistat ou schéma thérapeutique contenant du cobicistat

**Stimulant :** modafinil (Provigil)

**Antifongiques :** kétoconazole (pris par voie orale) (Nizoral), itraconazole (pris par voie orale) (Sporanox, Onmel♦), voriconazole (pris par voie orale ou administré par injection) (Vfend), fluconazole (pris par voie orale ou administré par injection) (Diflucan), posaconazole (Posanol)

**Inhibiteurs calciques :** diltiazem (Cardizem, Dilacor XR, Tiazac), vérapamil (Covera-HS♦, Calan♦, Verelan)

**Immunosuppresseur :** cyclosporine (Neoral, Sandimmune)

**Hypolipidémiant :** gemfibrozil

**Autres médicaments qui risquent d'interagir avec SUNVEPRA et qui peuvent nécessiter un ajustement de leur dose, dont les suivants :**

- dabigatran (Pradaxa) (utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins);
- dextrométhorphan (un médicament contre la toux contenu dans nombreux médicaments contre le rhume en vente libre, tels que Dimetapp, Robitussin, Theraflu, etc.);
- digoxine (Digifab, Digox, Lanoxin), flecainide (Tambocor), propafenone (Rhythmol) (médicaments qui traitent les battements cardiaques irréguliers);
- contraceptifs hormonaux;
- midazolam (médicament utilisé comme sédatif ou pour prévenir des convulsions);

- rosuvastatine (Crestor), atorvastatine (Caduet, Lipitor, Liptruzet♦), fluvastatine (Lescol), simvastatine (Zocor), pitavastatine♦, pravastatine (Pravachol) (médicaments qui abaissent le taux de cholestérol);
- amitriptyline♦, imipramine, nortriptyline (Aventyl) (médicaments qui traitent la dépression).

♦ **Non commercialisé au Canada.**

Cette liste **n'est pas** une liste complète des médicaments pouvant interagir avec le SUNVEPRA. Vous devrez connaître tous les médicaments que vous prenez. Gardez une liste des médicaments que vous prenez et montrez-la à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien lorsque vous obtenez un nouveau médicament.

**Comment prendre SUNVEPRA :**

**Ne prenez pas** <sup>Pr</sup>SUNVEPRA **seul** pour traiter une infection chronique par le virus de l'hépatite C. SUNVEPRA doit être pris en association avec DAKLINZA ou en association avec le DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine.

Prenez SUNVEPRA exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire. Ne prenez pas plus ou moins de capsules que la quantité indiquée par votre professionnel de la santé.

Ne cessez pas de prendre SUNVEPRA sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle chez les adultes:**

Prenez 1 capsule (100 mg) SUNVEPRA 2 fois par jour, avec ou sans aliments.

**Surdosage:**

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

**Dose oubliée:**

Il est important de ne pas oublier de prendre votre dose de <sup>Pr</sup>SUNVEPRA. Si vous avez oublié de prendre une dose et qu'il s'est écoulé :

- moins de 8 heures depuis le moment où vous prenez habituellement le SUNVEPRA, prenez la dose oubliée dès que possible. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- plus de 8 heures depuis le moment où vous prenez habituellement le SUNVEPRA, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**Ne prenez pas** deux doses de SUNVEPRA au même moment pour compenser la dose oubliée.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SUNVEPRA?

Il ne s'agit pas ici de tous les effets secondaires possibles de <sup>Pr</sup>SUNVEPRA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section **Ne prenez pas SUNVEPRA si :**

**Problèmes touchant le foie.** Certaines personnes prenant du SUNVEPRA ont des résultats anormaux à des tests évaluant le fonctionnement du foie.

Les effets secondaires qui se manifestent le plus fréquemment lorsque SUNVEPRA est pris en association avec DAKLINZA comprennent les suivants :

- maux de tête;
- fatigue.

Les effets secondaires qui se manifestent le plus fréquemment lorsque SUNVEPRA est pris en association avec DAKLINZA, le peginterféron alfa et la ribavirine comprennent les suivants :

- fatigue;
- maux de tête;
- démangeaisons;
- faiblesse inhabituelle;
- symptômes ressemblant à ceux de la grippe;
- difficulté à dormir (insomnie);
- faible nombre de globules rouges;
- éruption cutanée;
- perte de cheveux;
- irritabilité;
- nausées.

Lorsque le SUNVEPRA a été utilisé en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, les effets suivants ont été observés :

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet*	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b> <b>Effet : faible nombre de globules rouges (anémie)</b> <b>Symptômes :</b> – Fatigue – Maux de tête – Essoufflement – Étourdissements – Pâleur		√	
<b>Effet : faible nombre de globules blancs (neutropénie)</b> <b>Symptômes :</b> – Augmentation des infections		√	
<b>COURANT</b> <b>Effet : faible nombre de plaquettes (thrombocytopenie)</b> <b>Symptômes :</b> – Ecchymoses (bleus) et tendance accrue aux saignements		√	

\* Ces effets secondaires sont couramment associés au traitement par l'association de peginterféron alfa et de ribavirine.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

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

### **Conservation**

Conservez PrSUNVEPRA à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière, dans son contenant d'origine.

Gardez SUNVEPRA ainsi que tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de SUNVEPRA :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#); le site Web du fabricant <http://www.bmscanada.ca>, ou téléphonant 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision 26 janvier 2017

MC de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Les autres marques mentionnées sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs.