

MONOGRAPHIE
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTECHNIVIE^{MC}

ombitasvir/paritaprévir/ritonavir
Comprimés enrobés (12,5/75/50 mg)

Antiviral

Date de rédaction :
le 20 octobre 2015

Date de la révision précédente :
le 10 août 2017

Date de révision :
le 22 février 2018

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Numéro de contrôle : 211480

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	37
SURDOSAGE	39
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	40
CONSERVATION ET STABILITÉ	46
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	46
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	47
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	48
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	48
ÉTUDES CLINIQUES	51
MICROBIOLOGIE.....	56
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	59
RÉFÉRENCES	62
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	63

Pr TECHNIVIE

ombitasvir/paritaprévir/ritonavir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques et dosages	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés enrobés (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) : 12,5/75/50 mg	Aucun

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TECHNIVIE (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) en association avec la ribavirine est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 4, y compris ceux qui présentent une cirrhose compensée, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par l'interféron pégylé et la ribavirine.

Avant d'entreprendre un traitement par TECHNIVIE, il faut tenir compte de ce qui suit :

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de plus de 65 ans quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de TECHNIVIE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité aux ingrédients médicinaux de TECHNIVIE (ombistavir, paritaprévir et ritonavir), à tout autre ingrédient de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Patients ayant une hypersensibilité connue au ritonavir (p. ex., nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson).
- Lorsque TECHNIVIE est administré avec la ribavirine, les contre-indications de la ribavirine s'appliquent aussi à ce traitement d'association (voir la monographie de la ribavirine).
- L'utilisation de la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les hommes dont la partenaire est enceinte, pourrait être enceinte ou envisage de le devenir en raison des risques de malformation congénitale et de mort fœtale associés à la ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).
- Patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave (classes B et C de Child-Pugh) en raison du risque de toxicité.
- Les catégories de médicaments suivantes sont contre-indiquées avec TECHNIVIE (voir le **Tableau 1.**) :
 - médicaments pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital et qui sont des substrats sensibles de l'isoenzyme CYP3A du cytochrome P450;
 - médicaments qui sont des inducteurs modérés ou puissants de la CYP3A et qui peuvent entraîner une baisse de l'efficacité de TECHNIVIE.

Tableau 1. Médicaments qui sont contre-indiqués avec TECHNIVIE

Classe de médicaments	Nom du médicament
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques	chlorhydrate d'alfuzosine
Antiarythmiques	disopyramide, dronédarone
Antibiotiques	acide fusidique (préparation orale)*
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
Antigoutteux	colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale et (ou) hépatique

Classe de médicaments	Nom du médicament
Antihistaminiques	astémizole, terfénadine
Antimycobactériens	rifampine
Antipsychotiques	lurasidone
Antiviraux	traitements contenant de l'éfavirenz, y compris Atripla, étravirine, névirapine
Benzodiazépines	midazolam par voie orale, triazolam
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	bosentan
Dérivés de l'ergot	ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine*, méthylergonovine*
Agents de motilité gastro-intestinale	cisapride*
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis (herbe de Saint-Jean ou <i>Hypericum perforatum</i>)
Produits hormonaux	médicaments contenant de l'éthinyl estradiol tels que des contraceptifs oraux combinés
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	atorvastatine, lovastatine, simvastatine
Agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques à action prolongée	salmétérol
Neuroleptiques	pimozide
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5	sildénafil seulement lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP)
Sédatifs/hypnotiques	midazolam administré par voie orale, triazolam
Autres	modafinil

* Médicaments non vendus au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précaution impératives

- **Risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) :** Avant d'entreprendre le traitement par TECHNIVIE, tous les patients doivent être soumis au dépistage d'une infection présente ou antérieure par le VHB. Des cas de réactivation du VHB, dont certains ont entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique ou la mort, ont été rapportés pendant le traitement d'une infection par le VHC et (ou) après le traitement par des antiviraux à action directe contre le VHC chez des patients infectés par le VHB. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**)

Généralités

Lorsque TECHNIVIE (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) est administré avec la ribavirine, les mises en garde et précautions relatives à la ribavirine, en particulier les mises en garde concernant la grossesse, s'appliquent aussi à ce traitement d'association (voir la monographie de la ribavirine).

TECHNIVIE contient du ritonavir et ne doit pas être administré en concomitance avec des doses additionnelles de ritonavir ou des traitements qui contiennent du ritonavir.

Étant donné qu'il s'agit d'une association médicamenteuse à dose fixe, aucun ajustement posologique n'est possible avec TECHNIVIE.

La reprise du traitement chez des patients antérieurement traités par TECHNIVIE ou d'autres antiviraux à action directe n'est pas recommandée, car l'efficacité chez ces patients n'a pas été établie.

Élévations du taux des transaminases durant l'administration concomitante d'autres médicaments

Des élévations d'importance clinique du taux des transaminases ont été observées lorsque l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, administrés avec le dasabuvir, étaient pris en concomitance avec des traitements contenant de l'éfavirenz ou de l'éthinyl estradiol; par conséquent, ces médicaments sont contre-indiqués avec TECHNIVIE (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5**). Lorsque TECHNIVIE est pris en concomitance avec d'autres médicaments connus pour provoquer des élévations du taux des transaminases, la prudence s'impose et la surveillance du taux des transaminases doit être envisagée. Si le taux des transaminases augmente, il faut se demander s'il ne conviendrait pas de mettre fin à l'autre traitement médicamenteux. L'arrêt du traitement par TECHNIVIE doit être envisagé en présence de signes cliniques d'inflammation hépatique

s'accompagnant d'élévations persistantes du taux d'ALT, du taux de bilirubine directe ou du rapport international normalisé (RIN) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Élévations du taux d'ALT**).

Utilisation avec le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus

L'administration concomitante de TECHNIVIE et de tacrolimus, de sirolimus ou d'évérolimus à action générale augmente la concentration de l'immunosuppresseur par inhibition de la CYP3A (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 9**). Des effets indésirables graves et (ou) mettant la vie en danger ont été observés lors de l'administration concomitante de TECHNIVIE et de tacrolimus à action générale et on peut s'attendre à ce que le sirolimus et l'évérolimus soient associés à des risques semblables. Il faut éviter l'utilisation concomitante de tacrolimus ou de sirolimus et de TECHNIVIE sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

La prudence s'impose lorsque le tacrolimus ou le sirolimus sont utilisés en concomitance avec TECHNIVIE. Veuillez consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour connaître les doses et les stratégies de surveillance recommandées. L'évérolimus ne peut pas être utilisé en raison de l'absence de préparation ayant une teneur permettant des ajustements posologiques.

Il faut surveiller la concentration de tacrolimus ou de sirolimus dans le sang entier au moment d'amorcer le traitement et pendant toute la durée de l'administration concomitante avec TECHNIVIE; ajuster la dose de tacrolimus et (ou) la fréquence d'administration au besoin. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente visant à détecter toute modification de la fonction rénale ou tout effet indésirable associé au tacrolimus ou au sirolimus. Consulter la monographie du tacrolimus ou du sirolimus pour obtenir des directives supplémentaires sur l'administration du médicament et la surveillance du patient.

Utilisation avec la fluticasone (et d'autres glucocorticoïdes métabolisés par la CYP3A)

On doit user de prudence lorsqu'on administre TECHNIVIE avec de la fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes qui sont métabolisés par la CYP3A4 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**). L'utilisation concomitante de glucocorticoïdes en inhalation métabolisés par la CYP3A peut augmenter l'exposition générale aux glucocorticoïdes, et des cas de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne subséquente ont été rapportés avec des traitements contenant du ritonavir. L'utilisation concomitante de TECHNIVIE et de glucocorticoïdes, en particulier l'utilisation prolongée, ne doit être instaurée que si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques d'effets généraux des corticostéroïdes.

Utilisation avec la quétiapine

L'utilisation de TECHNIVIE en concomitance avec la quétiapine, un substrat de la CYP3A4, n'est pas recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à cette dernière. Si l'administration concomitante est nécessaire, il faut réduire la dose de quétiapine et surveiller

l'apparition d'éventuels effets indésirables de la quétiapine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 6**, et la monographie de la quétiapine pour les recommandations sur la surveillance des effets indésirables).

Utilisation avec la rilpivirine

L'utilisation concomitante d'ombitasvir, de paritaprévir, de ritonavir, de dasabuvir et de rilpivirine, un substrat de la CYP3A4, a augmenté significativement, de 243 %, l'exposition à la rilpivirine. L'administration concomitante de TECHNIVIE et de rilpivirine n'est pas recommandée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT associé à des concentrations plus élevées de rilpivirine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 6**).

Utilisation avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées avec TECHNIVIE. Dans le cas des patients recevant de la fluvastatine, utiliser la plus faible dose de ces médicaments ou passer à une faible dose de pravastatine ou de rosuvastatine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5 et Tableau 7**).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Risque de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique chez les patients atteints de cirrhose

Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, dont certains ont nécessité une greffe du foie ou se sont révélés mortels, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par TECHNIVIE avec ou sans ribavirine. La plupart des patients ayant éprouvé ces événements graves présentaient des signes de cirrhose décompensée ou de stade avancé avant l'instauration du traitement. Les cas signalés sont généralement survenus de une à quatre semaines après le début du traitement et se caractérisaient par une hausse soudaine et marquée du taux sérique de bilirubine directe sans élévation du taux d'ALT et par l'apparition de signes et de symptômes cliniques de décompensation hépatique. Comme il s'agit de déclarations volontaires d'événements survenus dans une population dont on ignore la taille, il n'est pas toujours possible d'en estimer avec précision la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition aux médicaments. Interrompre le traitement chez les patients qui manifestent des signes de décompensation hépatique.

TECHNIVIE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à grave (classes B et C de Child-Pugh).

Chez les patients atteints de cirrhose :

- Surveiller l'apparition de signes et de symptômes cliniques de décompensation hépatique (tels que ascites, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse).

- Effectuer des tests biochimiques de la fonction hépatique, dont la mesure du taux de bilirubine directe, au départ, au cours des quatre semaines suivant l'instauration du traitement et selon les indications cliniques par la suite.
- Interrompre le traitement par TECHNIVIE chez les patients qui manifestent des signes de décompensation hépatique.

Élévations du taux d'ALT

Au cours des études cliniques sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, administrés avec ou sans ribavirine, des élévations asymptomatiques et transitoires du taux d'alanine aminotransférase (ALT) de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues chez environ 1 % de tous les patients (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biochimiques anormaux, Anomalies des résultats des examens de laboratoire**). Ces élévations du taux d'ALT étaient significativement plus fréquentes chez les sujets de sexe féminin qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinyl estradiol tels que des contraceptifs oraux combinés, des timbres contraceptifs et des anneaux vaginaux contraceptifs (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les élévations du taux d'ALT sont généralement survenues au cours des quatre premières semaines du traitement et se sont résorbées environ dans les deux semaines de leur apparition avec la poursuite de l'administration de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir, avec ou sans dasabuvir, administrés avec ou sans ribavirine.

Il faut mettre fin aux traitements par des médicaments contenant de l'éthinyl estradiol avant l'instauration du traitement par TECHNIVIE (voir CONTRE-INDICATIONS).

D'autres agents ou méthodes de contraception (p. ex., contraceptifs ne contenant que des progestatifs ou méthodes non hormonales) sont recommandés au cours du traitement par TECHNIVIE. Les médicaments contenant de l'éthinyl estradiol peuvent être réintroduits environ deux semaines après la fin du traitement par TECHNIVIE.

Durant les études cliniques sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, administrés avec le dasabuvir, les patientes utilisant des œstrogènes autres que l'éthinyl estradiol, comme l'estradiol et les œstrogènes conjugués utilisés dans l'hormonothérapie substitutive, ont connu des élévations du taux d'ALT semblables à celles observées chez les patientes qui ne recevaient pas d'œstrogènes (1 %). Toutefois, en raison du nombre limité de patientes prenant ces autres œstrogènes (n = 87) dans les essais cliniques, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante avec TECHNIVIE.

Les patients doivent être avisés de consulter leur professionnel de la santé sans délai en cas de fatigue, de faiblesse, de perte d'appétit, de nausées et de vomissements, ainsi que de signes plus tardifs comme l'ictère et les selles décolorées. En présence d'élévations de la valeur des paramètres biochimiques de la fonction hépatique, un suivi minutieux est recommandé. Envisagez de mettre fin à l'administration de TECHNIVIE si les taux d'ALT demeurent supérieurs à 10 fois la LSN. Il faut arrêter le traitement par TECHNIVIE en présence de signes cliniques d'inflammation hépatique s'accompagnant d'élévations persistantes du taux d'ALT, du

taux de bilirubine conjuguée, du taux de phosphatase alcaline, du taux de bilirubine directe ou du rapport international normalisé (RIN).

Risque de réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains ont entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique ou la mort, ont été rapportés pendant ou après le traitement par des antiviraux à action directe contre le VHC chez des patients infectés par le VHB et par le VHC. Pour réduire le risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB, le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement contre le VHC. Les patients séropositifs (résultat positif pour l'antigène de surface du VHB [AgHBs]) et ceux dont l'infection par le VHB s'est résolue (résultat négatif pour l'AgHBs et positif pour les anticorps anti-HBc) devraient être suivis et traités selon les lignes directrices de pratique clinique actuelle pour la prise en charge du risque de réactivation du VHB (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire**).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de TECHNIVIE n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

TECHNIVIE n'a pas été étudié chez les patients sous dialyse.

Étant donné que TECHNIVIE est administré avec la ribavirine, consulter la monographie de la ribavirine pour de l'information sur l'emploi de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Fonction sexuelle/reproduction

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de TECHNIVIE sur la fertilité humaine.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études des composants de TECHNIVIE réalisées chez les animaux (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Fertilité**).

Utilisation concomitante avec la ribavirine chez les femmes et les hommes aptes à procréer

La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et (ou) la mort d'un fœtus qui y serait exposé (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Une extrême prudence s'impose pour éviter la grossesse chez les patientes et chez les partenaires féminines des patients de sexe masculin lorsque TECHNIVIE est administré conjointement avec la ribavirine, étant donné que d'importants effets tératogènes et (ou) embryocides ont été mis en évidence chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine.

Le traitement par TECHNIVIE en association avec la ribavirine ne doit être amorcé que si un résultat négatif à un test de grossesse a été obtenu juste avant. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires masculins ainsi que les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent utiliser au moins deux formes de contraception efficaces durant le traitement et pendant au moins six mois après la fin de ce dernier. Veuillez consulter les renseignements additionnels sur des contraceptifs hormonaux particuliers, aux sections **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Élévations du taux d'ALT; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**. Des tests de grossesse mensuels doivent être effectués de façon systématique au cours de cette période (voir la monographie de la ribavirine).

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration de TECHNIVIE en association avec la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les hommes dont la partenaire est enceinte. Veuillez consulter la monographie de la ribavirine pour de l'information sur l'emploi de ce médicament pendant la grossesse. Veuillez consulter les renseignements additionnels sur des contraceptifs hormonaux particuliers, aux sections **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Élévations du taux d'ALT; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**.

Aucune étude n'a été réalisée sur TECHNIVIE chez les femmes enceintes.

Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été noté dans les études menées chez des animaux sur le paritaprévir/ritonavir, l'ombitasvir et ses principaux métabolites inactifs chez l'humain (M29, M36). Dans le cas du paritaprévir/ritonavir, les doses maximales évaluées ont

produit des expositions équivalentes à 143 fois (souris) ou à 12 fois (rat) l'exposition chez les humains à la dose clinique recommandée. Dans le cas de l'ombitasvir, la dose maximale évaluée a produit des expositions équivalentes à 28 fois (souris) ou à 4 fois (lapin) l'exposition chez les humains à la dose clinique recommandée. Les doses maximales des principaux métabolites inactifs chez l'humain évaluées de la même façon ont produit des expositions environ 26 fois plus élevées chez la souris que chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Les concentrations d'ombitasvir et de paritaprévir qui ont traversé la barrière placentaire des rates gravides ont été minimales.

Femmes qui allaitent

On ignore si le paritaprévir/ritonavir, l'ombitasvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Le paritaprévir et son produit d'hydrolyse, M13, ainsi que l'ombitasvir sous forme inchangée sont les principaux composants qui ont été observés dans le lait des rates en lactation, et aucun effet n'a été noté chez les rejetons allaités. Les risques pour les nourrissons ne peuvent être exclus; par conséquent, on doit interrompre l'allaitement avant d'entreprendre le traitement par TECHNIVIE. Les médecins qui prescrivent la ribavirine doivent également indiquer à la patiente de consulter la monographie de la ribavirine.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TECHNIVIE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique de TECHNIVIE n'est nécessaire chez les patients âgés. Dans les études cliniques PEARL-I et AGATE-I, 7,0 % (14/195) des patients avaient au moins 65 ans. Dans les études cliniques de phase III sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, administrés avec le dasabuvir, 8,5 % (174/2053) des patients avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et l'expérience clinique rapportée par ailleurs n'a révélé aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes.

Co-infection par le VHC et le VHB

L'innocuité et l'efficacité de TECHNIVIE n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. La réactivation du VHB a été signalée pendant et après le traitement par des antiviraux à action directe chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB et qui ne recevaient pas de traitement contre l'infection par le VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

Co-infection par le VHC et le VIH

L'innocuité et l'efficacité de TECHNIVIE n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le ritonavir contenu dans TECHNIVIE est également un inhibiteur de la protéase du VIH-1 et peut favoriser la sélection de substitutions associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase du VIH-1. Tout patient co-infecté par le VHC et le VIH-1 et traité par TECHNIVIE devrait également recevoir un traitement antirétroviral inhibiteur visant à obtenir une suppression virologique pour réduire le risque de pharmacorésistance aux inhibiteurs de protéase du VIH-1.

L'administration de TECHNIVIE en concomitance avec des traitements contenant de l'éfavirenz est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Tableau 5**).

Les interactions médicamenteuses devraient être prises en compte dans le traitement de personnes co-infectées par le VIH (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Greffe de foie

L'innocuité et l'efficacité de TECHNIVIE n'ont pas été établies chez les patients qui ont reçu une greffe de foie.

Utilisation après l'échec d'un traitement par des antiviraux à action directe contre le VHC

L'efficacité de TECHNIVIE n'a pas été étudiée chez les patients pour qui un traitement comprenant d'autres antiviraux à action directe s'est soldé par un échec.

Surveillance et examens de laboratoire

Consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Risque de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique chez les patients atteints de cirrhose** pour de plus amples renseignements.

L'élimination du VHC peut entraîner une augmentation de la réplication du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et par le VHB. Il faut surveiller les patients co-infectés pour déceler tout signe clinique ou biologique d'une poussée d'hépatite ou de la réactivation du VHB (par exemple, AgHBs, anti-HBc, ADN du VHB, taux des aminotransférases sériques, bilirubine) pendant et après le traitement, lorsque cela est approprié sur le plan clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

TECHNIVIE (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) doit être administré avec la ribavirine (RBV). Veuillez consulter la monographie de la ribavirine pour obtenir une liste des effets indésirables associés à la ribavirine.

L'évaluation de l'innocuité de TECHNIVIE repose sur les données de deux études cliniques réalisées chez des patients infectés par le VHC de génotype 4. Une étude (PEARL-I) comprenait 91 patients exempts de cirrhose (qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'interféron pégylé et la ribavirine) et qui ont été traités par l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines et 126 patients (dont 82 étaient infectés par le VHC de génotype 1b et n'avaient jamais été traités ou n'avaient pas répondu à un traitement antérieur par l'interféron pégylé et la ribavirine, et 44 étaient infectés par le VHC de génotype 4 et n'avaient jamais été traités), exempts de cirrhose, qui ont été traités par l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir sans ribavirine pendant 12 semaines. L'autre étude (AGATE-I) comprenait 60 patients présentant une cirrhose compensée (qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'interféron pégylé et la ribavirine) et qui ont reçu des comprimés d'association TECHNIVIE une fois par jour avec de la ribavirine pendant 12 semaines et 60 sujets qui ont reçu des comprimés d'association TECHNIVIE une fois par jour avec de la ribavirine pendant 16 semaines.

Chez les patients recevant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir en association avec la ribavirine, les effets indésirables apparus en cours de traitement les plus fréquemment rapportés (chez plus de 10 % des patients) et considérés comme liés au médicament à l'étude par les investigateurs des centres ont été l'asthénie, la fatigue et les céphalées. Aucun patient n'a cessé définitivement le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament et aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable lié au médicament.

Chez les patients recevant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir sans ribavirine, les effets indésirables apparus en cours de traitement les plus fréquemment rapportés (chez plus de 10 % des patients) et considérés comme liés au médicament à l'étude par les investigateurs des centres ont été l'asthénie et les céphalées. Aucun patient n'a cessé définitivement le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament, et le traitement a été interrompu chez un patient en raison d'un effet indésirable lié au médicament.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4), considérés comme au moins possiblement liés au traitement et qui se sont produits à une fréquence d'au moins 2 % dans les études cliniques sur TECHNIVIE sont présentés au **Tableau 2**.

L'intensité de la majorité des effets indésirables notés dans les études cliniques PEARL-I et AGATE-I était de grade 1. Le profil d'innocuité de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir administrés en association avec la ribavirine concordait avec le profil d'innocuité connu de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir administrés en association avec le dasabuvir et la ribavirine chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 dans les études cliniques de phase III.

Tableau 2. Présentation des taux d'effets indésirables d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) observés chez ≥ 2 % des patients au cours des études PEARL-I ou AGATE-I

Effet indésirable	PEARL-I		AGATE-I	
	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir + RBV 12 semaines N = 91 n (%)	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir 12 semaines N = 126 n (%)	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir + RBV 12 semaines N = 60 n (%)	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir + RBV 16 semaines N = 60 n (%)
Céphalées	3 (3,3)	3 (2,4)	0	2 (3,3)
Prurit	3 (3,3)	0	0	0
Asthénie	2 (2,2)	1 (0,8)	1 (1,7)	2 (3,3)
Hyperbilirubinémie	2 (2,2)	0	0	0
Insomnie	2 (2,2)	1 (0,8)	0	0
Fatigue	1 (1,1)	3 (2,4)	0	4 (6,7)

* Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les effets indésirables apparus en cours de traitement et considérés comme au moins possiblement liés au médicament à l'étude par les investigateurs des centres.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %)

Les effets indésirables apparus en cours de traitement (grades 2 à 4), considérés comme au moins possiblement liés au médicament à l'étude par les investigateurs des centres et qui se sont produits chez moins de 2 % des patients au cours des études PEARL-I et AGATE-I sont énumérés ci-dessous par système organique (**Tableau 3.**).

Tableau 3. Effets indésirables (grades 2 à 4) observés chez < 2 % des patients au cours des études PEARL-I et AGATE-I

Système organique	Effets indésirables
Troubles hématologiques et du système lymphatique	anémie, thrombocytopénie
Troubles gastro-intestinaux :	douleur abdominale, stomatite aphteuse, diarrhée, dyspepsie, nausée
Troubles généraux et affections au point d'administration :	frissons, syndrome de sevrage, irritabilité, œdème périphérique, enflure périphérique
Investigations :	augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, baisse de l'hémoglobine, anomalie du rapport international normalisé
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	baisse de l'appétit, goutte, hyperglycémie
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	arthralgie, spasmes musculaires, myalgie, douleurs dans les extrémités
Troubles du système nerveux :	troubles de l'attention, étourdissements, troubles de la mémoire
Troubles psychiatriques :	rêves inhabituels, anhédonie, anxiété, dépression, baisse de la libido
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	dyspnée d'effort, épistaxis
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	sécheresse de la peau, eczéma, éruption cutanée

L'apparition en cours de traitement d'un ictère (grade 1) considéré comme au moins possiblement lié à TECHNIVIE avec ou sans ribavirine par les investigateurs des centres s'est produite à une fréquence de ≥ 2 % chez les patients de l'étude AGATE-I (3,3 % pour chaque durée de traitement) et ne s'est produite chez aucun patient de l'étude PEARL-I.

L'apparition en cours de traitement d'un ictère oculaire (grade 1) considéré comme au moins possiblement lié à TECHNIVIE avec ou sans ribavirine par les investigateurs des centres s'est produite à une fréquence de < 2 % chez les patients de l'étude AGATE-I et ne s'est produite chez aucun patient de l'étude PEARL-I.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Anomalies des résultats des examens de laboratoire

Les variations de la valeur de certains paramètres de laboratoire sont décrites au **Tableau 4**.

Tableau 4. Anomalies de certains résultats d'examens de laboratoire d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) apparues en cours de traitement dans les études PEARL-I et AGATE-I

Paramètres de laboratoire	PEARL-I		AGATE-I	
	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir + RBV 12 semaines N = 91 %	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir 12 semaines N = 126 ^a %	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir + RBV 12 semaines N = 60 ^b %	Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir + RBV 16 semaines N = 60 n (%)
ALT				
> 5 - 20 × LSN* (grade 3)	0	1,6 ^c	3,4	0
> 20 × LSN (grade 4)	0	0	0	0
Hémoglobine				
< 10 - 8 g/dL (grade 2)	2,2	0,8	10,2	18,3
< 8 - 6,5 g/dL (grade 3)	1,1	0	0	1,7
< 6,5 g/dL (grade 4)	0	0	0	0
Bilirubine totale				
> 3 - 10 × LSN (grade 3)	3,3	0	8,5	5,0
> 10 × LSN (grade 4)	0	0	0	0

* LSN : Limite supérieure de la normale selon le laboratoire qui a effectué les tests.

- Ces pourcentages sont fondés sur 125 patients pour lesquels les valeurs des différents paramètres étaient disponibles après le début de l'étude.
- Ces pourcentages sont fondés sur 59 patients pour lesquels les valeurs des différents paramètres étaient disponibles après le début de l'étude.
- Les hausses de l'ALT étaient asymptomatiques, sont survenues durant les quatre premières semaines de traitement et se sont résorbées avec la poursuite du traitement.

Élévations du taux sérique d'ALT

Au cours des études cliniques sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, administrés avec ou sans ribavirine, moins de 1 % des patients qui ne recevaient pas de médicaments contenant de l'éthinyl estradiol ont présenté des élévations transitoires du taux d'ALT sérique de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale (LSN) après l'instauration du traitement. Ces élévations étaient asymptomatiques, sont survenues généralement durant les quatre premières semaines de traitement et se sont résorbées avec la poursuite du traitement. Les élévations du taux d'ALT n'étaient pas associées à des élévations simultanées du taux de bilirubine. Aucune surveillance particulière de la valeur des paramètres hépatiques n'est requise chez la majorité des patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Élévations du taux d'ALT**).

Élévations du taux sérique de bilirubine

Des élévations transitoires du taux de bilirubine (principalement de la bilirubine libre) ont été observées chez des patients recevant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, administrés avec la ribavirine, en lien avec l'inhibition des transporteurs de bilirubine OATP1B1/1B3 par le paritaprévir et l'hémolyse provoquée par la ribavirine. Les élévations du taux de bilirubine sont survenues après le début du traitement, ont atteint un sommet à la semaine 1 de l'étude et se sont généralement résorbées avec la poursuite du traitement. Les élévations du taux de bilirubine n'étaient pas associées à des élévations du taux des aminotransférases. La fréquence des élévations du taux de bilirubine libre était plus faible chez les patients qui ne recevaient pas de ribavirine.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de TECHNIVIE. Comme il s'agit de déclarations volontaires d'événements survenus dans une population dont on ignore la taille, il n'est pas toujours possible d'en estimer avec précision la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition aux médicaments.

Troubles hépatobiliaires : Décompensation hépatique et insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

Troubles du système immunitaire : Réactions anaphylactique et autres réactions d'hypersensibilité (y compris enflure de la langue et des lèvres).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Érythème polymorphe

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions médicamenteuses ont été étudiées avec une association des composantes individuelles de TECHNIVIE (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) avec ou sans dasabuvir ou avec des préparations contenant ces produits (ombitasvir + paritaprévir/ritonavir ou ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) avec ou sans dasabuvir.

Interactions médicament–médicament

Effets potentiels de TECHNIVIE sur les médicaments administrés en concomitance

Le paritaprévir est un inhibiteur des transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, et le paritaprévir et le ritonavir sont des inhibiteurs de l'OATP2B1. Le paritaprévir et le ritonavir sont des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP *in vivo*. Le paritaprévir et l'ombitasvir sont des inhibiteurs de l'UGT1A1 et le ritonavir est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de TECHNIVIE et de médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP3A ou qui sont des substrats de l'UGT1A1, de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ou de l'OATP2B1 peut entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Même si le ritonavir administré seul induit de multiples isoenzymes (cytochrome P450) *in vitro*, TECHNIVIE n'a pas d'effets importants sur la CYP2C9 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. De plus, TECHNIVIE ne devrait pas inhiber la CYP2D6, et on ne s'attend pas à une augmentation d'importance clinique de l'exposition aux substrats de la CYP2D6 lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec TECHNIVIE. Toutefois, l'administration concomitante de TECHNIVIE et de médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP2C19 (p. ex., oméprazole) peut entraîner une diminution de l'exposition à ces médicaments, et une surveillance clinique et (ou) une augmentation de la dose de ceux-ci pourraient être nécessaires.

Le paritaprévir, l'ombitasvir et le ritonavir n'inhibent pas le transporteur d'anions organiques OAT1 *in vivo* et on ne s'attend pas à ce qu'ils inhibent le transporteur de cations organiques OCT2, le transporteur d'anions organiques OAT3 ou les protéines MATE1 et MATE2K (*multidrug and toxin extrusion proteins*) à des concentrations pertinentes sur le plan clinique; par conséquent, TECHNIVIE est sans effet sur ces voies d'élimination rénale actives.

Le paritaprévir, l'ombitasvir et le ritonavir ne devraient pas inhiber le transporteur de cations organiques OCT1 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée lorsque TECHNIVIE est administré en concomitance avec un antagoniste de la vitamine K, en raison des changements de la fonction hépatique qui surviennent durant le traitement par TECHNIVIE.

Effets potentiels des médicaments administrés en concomitance sur TECHNIVIE

Le paritaprévir et le ritonavir sont principalement métabolisés par la CYP3A.

Les inhibiteurs puissants de la CYP3A peuvent augmenter significativement l'exposition au paritaprévir et au ritonavir lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec TECHNIVIE.

On s'attend à ce que les médicaments qui induisent la CYP3A entraînent une baisse significative des concentrations plasmatiques du paritaprévir, de l'ombitasvir et du ritonavir et une réduction de leurs effets thérapeutiques.

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés ou puissants de la CYP3A sont contre-indiqués avec TECHNIVIE (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir sont des substrats de la P-gp. Le paritaprévir est un substrat de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. L'inhibition de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 pourrait augmenter l'exposition aux différents composants de TECHNIVIE.

Le paritaprévir est un substrat de la CYP3A et de protéines de transport. La prudence est recommandée si TECHNIVIE est administré en concomitance avec des produits qui sont à la fois des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et des inhibiteurs de plusieurs transporteurs (P-gp, BCRP et [ou] OATP1B1/OATP1B3), étant donné qu'il peut en résulter des hausses de l'exposition au paritaprévir pertinentes sur le plan clinique.

Médicaments contre-indiqués en association avec TECHNIVIE

Les médicaments qui sont contre-indiqués avec TECHNIVIE sont énumérés au **Tableau 5**.

Tableau 5. Médicaments contre-indiqués en association avec TECHNIVIE

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS ALPHA-1 ADRÉNERGIQUES		
chlorhydrate d'alfuzosine	Inhibition de la CYP3A par le ritonavir	Risque d'augmentation de la concentration d'alfuzosine, qui peut entraîner de l'hypotension.
ANTIARYTHMIQUES		
disopyramide, dronédarone	Inhibition de la CYP3A par le ritonavir	Risque de réactions graves et (ou) potentiellement mortelles telles qu'une arythmie cardiaque.
ANTIBIOTIQUES		
acide fusidique (préparation orale)*	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'augmentation de la concentration d'acide fusidique et du risque d'effets indésirables tels que l'hépatotoxicité.

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
ANTICONVULSIVANTS		
carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital	Induction de la CYP3A4 par la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique de TECHNIVIE.
ANTIGOUTTEUX		
colchicine	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	CONTRE-INDIQUÉE chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Pour des recommandations relatives aux patients ayant des fonctions rénale et hépatique normales, voir le Tableau 7 .
ANTI-HISTAMINIQUES		
astémizole, terféndine	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'arythmie cardiaque.
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
rifampine	Induction de la CYP3A4 et de la CYP2C8 par la rifampine	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique de TECHNIVIE.
ANTIPSYCHOTIQUES		
lurasidone	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque de réactions graves et (ou) potentiellement mortelles.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
bosentan	Induction de la CYP3A4 par le bosentan	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique de TECHNIVIE.
DÉRIVÉS DE L'ERGOT		
ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine*, méthylergonovine*	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Une intoxication aiguë par l'ergot, caractérisée par des vasospasmes et une ischémie tissulaire, a été associée à l'administration concomitante de ritonavir et d'ergonovine, d'ergotamine, de dihydroergotamine ou de méthylergonovine.
AGENTS DE MOTILITÉ GASTRO-INTESTINALE		
cisapride*	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque de réactions graves et (ou) potentiellement mortelles telles qu'une arythmie cardiaque.
PRODUITS À BASE DE PLANTES MÉDICINALES		

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
millepertuis (herbe de Saint-Jean ou <i>Hypericum perforatum</i>)	Induction de la CYP3A4 par le millepertuis	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique de TECHNIVIE.
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)		
traitements contenant de l'éfavirenz, comme Atripla		L'administration concomitante de traitements à base d'éfavirenz avec le paritaprévir et le ritonavir a été mal tolérée et a entraîné des hausses du taux des enzymes hépatiques et un abandon prématuré de l'étude.
étravirine, névirapine	Induction de la CYP3A4 par l'étravirine ou la névirapine	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique de TECHNIVIE.
PRODUITS HORMONAUX		
médicaments contenant de l'éthinyl estradiol (contraceptifs oraux combinés, anneaux vaginaux contraceptifs, timbre contraceptif).	Possible en raison de l'inhibition de l'UGT par l'ombitasvir et le paritaprévir	Risque d'élévation du taux d'ALT.
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE		
lovastatine, simvastatine	Inhibition de la CYP3A4 et de l'OATP1B par le ritonavir et le paritaprévir, respectivement	Risque de réactions graves telles qu'une myopathie, y compris de la rhabdomyolyse.
AGONISTES DES RÉCEPTEURS BÊTA-ADRÉNERGIQUES À ACTION PROLONGÉE		
salmétérol	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'allongement de l'intervalle QT, de palpitations et de tachycardie sinusale.
NEUROLEPTIQUES		
pimozide	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'arythmie cardiaque.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRIASE DE TYPE 5 (PDE5)		
sildénafil seulement aux doses quotidiennes utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque de troubles visuels, d'hypotension, de priapisme et de syncope.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
midazolam par voie orale, triazolam	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'événements graves et (ou) potentiellement mortels tels qu'une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.
AUTRES		

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
modafinil	Induction de la CYP3A4 par le modafinil	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique de TECHNIVIE.

* Médicaments non vendus au Canada.

Médicaments qui ne devraient pas être administrés en concomitance avec TECHNIVIE

Les médicaments qui ne devraient pas être administrés en concomitance avec TECHNIVIE sont énumérés au **Tableau 6**.

Tableau 6. Médicaments qui ne devraient pas être administrés en concomitance avec TECHNIVIE

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
ANTIARYTHMIQUES		
amiodarone, flécaïnide, lidocaïne (à action générale), propafénone, quinidine	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'arythmie cardiaque. Les médecins qui envisagent l'administration concomitante de TECHNIVIE et d'amiodarone devraient consulter la monographie de l'amiodarone et soupeser soigneusement les bienfaits possibles et les risques de ce traitement; le cas échéant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les effets indésirables associés à l'amiodarone.
ANTIPSYCHOTIQUES		
quétiapine	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'augmentation de l'exposition à la quétiapine. Si l'administration concomitante est nécessaire, réduire la dose de quétiapine et surveiller étroitement l'apparition d'éventuels effets indésirables de la quétiapine chez le patient (voir la monographie de la quétiapine).
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)		
rilpivirine	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'allongement de l'intervalle QT en raison d'une augmentation de l'exposition à la rilpivirine.
ritonavir et schémas contenant du ritonavir, notamment l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir et le lopinavir/ritonavir	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'augmentation de l'exposition au paritaprévir. Pour l'administration de TECHNIVIE en concomitance avec l'atazanavir ou le darunavir, sans ritonavir additionnel, veuillez consulter le Tableau 7 .
IMMUNOSUPPRESSEURS		

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
évérolimus	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Ne devrait pas être administré en concomitance avec TECHNIVIE, étant donné que, dans ces conditions, l'exposition à l'évérolimus augmente fortement et que la dose de ce dernier ne peut être ajustée de manière appropriée avec les concentrations offertes.
sirolimus	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	<p>Éviter l'utilisation concomitante du sirolimus et de TECHNIVIE sauf si les bienfaits l'emportent sur les risques. Si le sirolimus et TECHNIVIE sont utilisés en concomitance, administrer le sirolimus à raison de 0,2 mg deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours, les mêmes deux jours chaque semaine). À l'instauration du traitement par TECHNIVIE, la concentration de sirolimus dans le sang entier doit être mesurée tous les 4 à 7 jours jusqu'à ce que la concentration minimale de sirolimus se soit révélée stable lors de trois mesures consécutives. La dose de sirolimus et (ou) la fréquence d'administration doivent être ajustées au besoin pendant toute la durée de l'administration en concomitance avec TECHNIVIE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p> <p>Cinq jours après la fin du traitement par TECHNIVIE, la dose et la fréquence d'administration du sirolimus ainsi que la surveillance régulière de la concentration du sirolimus dans le sang entier doivent être ramenées à ce qu'elles étaient avant l'administration de TECHNIVIE.</p>
Tacrolimus	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	<p>Des effets indésirables graves et (ou) potentiellement mortels ont été observés lorsque TECHNIVIE est administré en concomitance avec le tacrolimus à action générale. Éviter l'emploi concomitant de tacrolimus et de TECHNIVIE à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques.</p> <p>Si le tacrolimus et TECHNIVIE sont utilisés en concomitance, le tacrolimus ne devrait pas être administré le jour où est amorcé le traitement par TECHNIVIE. Il faut reprendre l'administration du tacrolimus à partir du jour suivant le début du traitement par TECHNIVIE, à une dose plus faible basée sur sa concentration dans le sang entier. La posologie recommandée de tacrolimus est de 0,5 mg tous les 7 jours (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p> <p>Il faut surveiller la concentration de tacrolimus dans le sang entier au moment d'amorcer le traitement et pendant toute la durée de l'administration concomitante avec TECHNIVIE. Ajuster la dose de tacrolimus et (ou) la fréquence d'administration au besoin. Une fois le traitement par TECHNIVIE terminé, la dose et la fréquence d'administration du tacrolimus doivent être guidées par l'évaluation des concentrations de tacrolimus dans le sang entier.</p>

ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
alfentanil, fentanyl	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	À titre de substrats de la CYP3A, ils ne devraient pas être administrés en concomitance avec TECHNIVIE étant donné que ce dernier est susceptible d'augmenter l'exposition à ces médicaments.

Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Le **Tableau 7.** présente l'effet de l'administration concomitante de TECHNIVIE sur les concentrations de médicaments concomitants et les effets d'autres médicaments sur TECHNIVIE.

Tableau 7. Interactions médicament-médicament établies ou potentiellement importantes

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de TECHNIVIE et (ou) du médicament concomitant	Commentaires cliniques
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE		
candésartan, losartan et valsartan	↑ candésartan ↑ losartan ↑ valsartan	Réduire la dose de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et surveiller les patients.
ANTIARYTHMIQUES		
digoxine	↑ digoxine	Réduire la dose de digoxine de 30 à 50 %. Une surveillance appropriée des taux sériques de digoxine est recommandée. Surveiller la concentration des substrats de la P-gp pour les médicaments ayant un faible indice thérapeutique.
ANTICOAGULANTS		
warfarine	↓ warfarine	Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire pour la warfarine, une surveillance appropriée du rapport international normalisé (RIN) est recommandée.
ANTIFONGIQUES		
kétoconazole	↑ kétoconazole ↑ paritaprévir	La prudence s'impose et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les effets indésirables du kétoconazole et de TECHNIVIE. La dose quotidienne maximale de kétoconazole ne devrait pas dépasser 200 mg.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de TECHNIVIE et (ou) du médicament concomitant	Commentaires cliniques
itraconazole et posaconazole	Théorique, aucune étude ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ paritaprévir	On s'attend à des interactions médicamenteuses semblables à celles du kétoconazole; surveiller les patients en vue de détecter des effets indésirables et réduire la dose du médicament administré en concomitance s'il y a lieu.
voriconazole	Théorique, aucune étude ↓ voriconazole ↑ paritaprévir	L'administration de TECHNIVIE en concomitance avec le voriconazole n'est recommandée que si les avantages de l'emploi du voriconazole l'emportent sur les risques.

ANTIGOUTTEUX

colchicine		CONTRE-INDIQUÉE chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et (ou) hépatique en raison du risque de réactions graves et (ou) potentiellement mortelles (voir CONTRE-INDICATIONS). Une diminution de la dose de colchicine ou l'arrêt du traitement par la colchicine est recommandé chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale si un traitement par TECHNIVIE est nécessaire (voir également la monographie de la colchicine).
------------	--	--

INHIBITEURS CALCIQUES

amlodipine ¹	↑ amlodipine	La prudence s'impose et une réduction de 50 % de la dose d'amlodipine devrait être envisagée.
diltiazem, nifédipine et vérapamil	↑ diltiazem ↑ nifédipine ↑ vérapamil	Réduire la dose de l'inhibiteur calcique. La surveillance clinique des patients est recommandée.

CORTICOSTÉROÏDES (EN INHALATION/VAPORISATION NASALE)

fluticasone		L'utilisation concomitante de TECHNIVIE et de fluticasone en inhalation ou en vaporisation nasale peut abaisser les concentrations sériques de cortisol. Des cas de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne ont été rapportés avec des traitements contenant du ritonavir. D'autres corticostéroïdes devraient être envisagés, en particulier pour un emploi de longue durée.
-------------	--	---

DIURÉTIQUES

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de TECHNIVIE et (ou) du médicament concomitant	Commentaires cliniques
furosémide ¹	↑ furosémide	La prudence et la surveillance des effets cliniques du furosémide sont recommandées; réduire la dose de furosémide jusqu'à 50 % si cela est indiqué sur le plan clinique.
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)		
atazanavir	atazanavir administré le matin ↔ atazanavir ↑ paritaprévir	L'atazanavir doit être pris sans ritonavir lorsqu'il est administré en concomitance avec TECHNIVIE étant donné que TECHNIVIE contient du ritonavir. L'administration d'atazanavir avec du ritonavir n'est pas recommandée avec TECHNIVIE.
darunavir	↓ darunavir (C _{min})	Le darunavir doit être pris sans ritonavir lorsqu'il est administré en concomitance avec TECHNIVIE. En raison de la diminution des concentrations minimales du darunavir, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les échappements virologiques VIH-1.
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE		
fluvastatine	↑ fluvastatine	La plus faible dose de fluvastatine doit être utilisée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les effets indésirables de la fluvastatine tels que la myopathie ou la rhabdomyolyse.
rosuvastatine	↑ rosuvastatine	La dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les effets indésirables de la rosuvastatine tels que la myopathie ou la rhabdomyolyse.
pravastatine	↑ pravastatine	La dose de pravastatine ne doit pas dépasser 40 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les effets indésirables de la pravastatine tels que la myopathie ou la rhabdomyolyse.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
cyclosporine	↑ cyclosporine ↑ paritaprévir	Lorsqu'on instaure un traitement concomitant avec TECHNIVIE, administrer un cinquième de la dose quotidienne totale de cyclosporine une fois par jour. Surveiller les concentrations de cyclosporine et ajuster la dose et (ou) la fréquence d'administration au besoin.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de TECHNIVIE et (ou) du médicament concomitant	Commentaires cliniques
MYORELAXANTS		
carisoprodol ¹	↓ carisoprodol ↔ mépobramate (métabolite du carisoprodol)	Surveiller les patients en cas de baisse de l'efficacité du carisoprodol; augmenter la dose de carisoprodol si cela est indiqué sur le plan clinique.
cyclobenzaprine ¹	↓ cyclobenzaprine ↓ norcyclobenzaprine (métabolite de la cyclobenzaprine)	Surveiller les patients en cas de baisse de l'efficacité de la cyclobenzaprine; augmenter la dose de cyclobenzaprine si cela est indiqué sur le plan clinique.
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES		
buprénorphine/naloxone	↑ buprénorphine ↑ norbuprénorphine (métabolite de la buprénorphine)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la buprénorphine ou la naloxone.
hydrocodone ¹ (lorsqu'administrée en association à dose fixe de 300 mg d'acétaminophène/5 mg d'hydrocodone)	↑ hydrocodone	La dose d'hydrocodone doit être réduite de 50 %. Surveiller l'apparition éventuelle de dépression respiratoire et de sédation à intervalles fréquents.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
oméprazole	↓ oméprazole	Surveiller les patients en cas de baisse de l'efficacité de l'oméprazole; augmenter la dose d'oméprazole si cela est indiqué sur le plan clinique.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
alprazolam ¹	↑ alprazolam	La prudence s'impose et la surveillance clinique de l'apparition éventuelle d'effets indésirables associés à l'alprazolam est recommandée. Une diminution de la dose d'alprazolam peut être envisagée selon la réponse clinique.
diazépam ¹	↓ diazépam ↓ nordiazépam (métabolite du diazépam)	Surveiller les patients en cas de baisse de l'efficacité du diazépam; augmenter la dose de diazépam si cela est indiqué sur le plan clinique

¹ Les interactions médicamenteuses ont été évaluées avec l'ombitasvir et le paritaprèvir/ritonavir en association avec le dasabuvir. La direction de la flèche indique le sens de la variation de l'exposition (C_{max} et ASC)

Médicaments pour lesquels aucune interaction n'a été observée avec TECHNIVIE

Les études sur les interactions médicamenteuses chez des patients ne révèlent aucune interaction d'importance clinique entre TECHNIVIE et les médicaments suivants couramment prescrits en concomitance. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration concomitante des médicaments suivants avec TECHNIVIE : abacavir, acétaminophène, dolutégravir, duloxétine, emtricitabine, escitalopram, gemfibrozil, lamivudine, metformine, méthadone, naloxone, noréthindrone, contraceptifs ne contenant que des progestatifs, raltégravir, sofosbuvir, sulfaméthoxazole, fumarate de ténofovir disoproxil, triméthoprime, zolpidem.

Remarque : l'abacavir, l'acétaminophène, le dolutégravir, la lamivudine, la metformine, les contraceptifs ne contenant que des progestatifs, le sofosbuvir, le sulfaméthoxazole, le triméthoprime et le zolpidem ont été évalués en présence d'ombitasvir et de paritaprèvir/ritonavir en association avec du dasabuvir.

Paramètres pharmacocinétiques des interactions médicamenteuses d'importance clinique

Les changements dans les paramètres pharmacocinétiques dans le cas des interactions médicamenteuses entraînant des contre-indications, une modification de la dose ou une surveillance clinique sont présentés au **Tableau 8.** et au **Tableau 9.** Le **Tableau 8.** présente l'ampleur des interactions sur les composants de TECHNIVIE et le **Tableau 9.**, l'ampleur des interactions sur les médicaments administrés en concomitance. Veuillez consulter le **Tableau 7.** pour les recommandations cliniques.

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques des composants de TECHNIVIE en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe	Rapport des paramètres pharmacocinétiques des antiviraux à action directe (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
ANTIARYTHMIQUES						
digoxine	Dose unique de 0,5 mg	11	Ombitasvir	0,99 (0,95 – 1,04)	1,02 (0,98 – 1,06)	1,01 (0,98 – 1,05)
			Paritaprèvir	1,15 (0,97 – 1,36)	1,12 (1,00 – 1,25)	0,97 (0,84 – 1,13)
			Ritonavir	1,06 (0,99 – 1,13)	1,01 (0,98 – 1,05)	0,95 (0,86 – 1,04)
ANTICONVULSIVANTS						
carbamazépine ^a	200 mg 1 f.p.j. puis 200 mg 2 f.p.j.	12	Ombitasvir	0,69 (0,61 – 0,78)	0,69 (0,64 – 0,74)	S. O.
			Paritaprèvir	0,34 (0,25 – 0,48)	0,30 (0,23 – 0,38)	S. O.
			Ritonavir	0,17 (0,12 – 0,24)	0,13 (0,09 – 0,17)	S. O.

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe	Rapport des paramètres pharmacocinétiques des antiviraux à action directe (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
ANTIFONGIQUES						
kétoconazole	400 mg 1 f.p.j.	12	Ombitasvir	0,98 (0,92 – 1,04)	1,26 (1,20 – 1,32)	S. O.
			Paritaprèvir	1,72 (1,32 – 2,26)	2,16 (1,76 – 2,66)	S. O.
			Ritonavir	1,27 (1,11 – 1,45)	1,51 (1,36 – 1,68)	S. O.
INHIBITEURS CALCIQUES						
amlodipine ^a	Dose unique de 5 mg	14	Ombitasvir	1,00 (0,95 – 1,06)	1,00 (0,97 – 1,04)	1,00 (0,97 – 1,04)
			Paritaprèvir	0,77 (0,64 – 0,94)	0,78 (0,68 – 0,88)	0,88 (0,80 – 0,95)
			Ritonavir	0,96 (0,87 – 1,06)	0,93 (0,89 – 0,98)	0,95 (0,89 – 1,01)
DIURÉTIQUES						
furosémide ^a	Dose unique de 20 mg	12	Ombitasvir	1,14 (1,03 – 1,26)	1,07 (1,01 – 1,12)	1,12 (1,08 – 1,16)
			Paritaprèvir	0,93 (0,63 – 1,36)	0,92 (0,70 – 1,21)	1,26 (1,16 – 1,38)
			Ritonavir	1,10 (0,96 – 1,27)	1,04 (0,92 – 1,18)	1,07 (0,99 – 1,17)
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)						
atazanavir ^b	300 mg 1 f.p.j.	10	Ombitasvir	0,83 (0,74 – 0,94)	0,91 (0,81 – 1,02)	0,98 (0,87 – 1,11)
			Paritaprèvir	2,74 (1,76 – 4,27)	2,87 (2,08 – 3,97)	3,71 (2,87 – 4,79)
			Ritonavir	0,85 (0,72 – 0,99)	0,97 (0,84 – 1,13)	1,45 (1,29 – 1,64)
darunavir ^b	800 mg 1 f.p.j.	9	Ombitasvir	1,01 (0,87 – 1,17)	1,01 (0,91 – 1,11)	1,06 (0,99 – 1,13)
			Paritaprèvir	2,09 (1,35 – 3,24)	1,94 (1,36 – 2,75)	1,85 (1,41 – 2,42)
			Ritonavir	0,83 (0,68 – 1,01)	0,80 (0,73 – 0,87)	0,91 (0,78 – 1,06)
lopinavir/ ritonavir	400/100 mg 2 f.p.j.	18	Ombitasvir	1,07 (1,01 – 1,13)	1,25 (1,19 – 1,32)	1,48 (1,39 – 1,57)
			Paritaprèvir	4,76 (3,54 – 6,39)	6,10 (4,30 – 8,67)	12,33 (7,30 – 20,84)
			Ritonavir	1,74 (1,39 – 2,17)	2,78 (2,42 – 3,20)	10,02 (7,66 – 13,11)
lopinavir/ ritonavir ^c	800/200 mg 1 f.p.j.	11	Ombitasvir	0,97 (0,87 – 1,08)	1,09 (1,00 – 1,19)	1,24 (1,13 – 1,35)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe	Rapport des paramètres pharmacocinétiques des antiviraux à action directe (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
			Paritaprévir	1,78 (1,26 – 2,52)	3,55 (2,37 – 5,32)	14,78 (9,41 – 23,23)
			Ritonavir	1,80 (1,30 – 2,48)	3,09 (2,36 – 4,06)	23,16 (15,55 – 34,51)
rilpivirine ^a	25 mg 1 f.p.j. (matin) ^d	10	Ombitasvir	1,11 (1,02 – 1,20)	1,09 (1,04 – 1,14)	1,05 (1,01 – 1,08)
			Paritaprévir	1,30 (0,94 – 1,81)	1,23 (0,93 – 1,64)	0,95 (0,84 – 1,07)
			Ritonavir	1,10 (0,98 – 1,24)	1,08 (0,93 – 1,27)	0,97 (0,91 – 1,04)
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE						
pravastatine	10 mg 1 f.p.j.	10	Ombitasvir	0,98 (0,90 – 1,06)	0,94 (0,88 – 1,02)	0,97 (0,90 – 1,03)
			Paritaprévir	1,44 (1,15 – 1,81)	1,33 (1,09 – 1,62)	1,28 (0,83 – 1,96)
			Ritonavir	1,37 (1,05 – 1,79)	1,37 (0,84 – 2,24)	0,85 (0,76 – 0,96)
rosuvastatine	5 mg 1 f.p.j.	12	ombitasvir	0,88 (0,81 – 0,97)	0,88 (0,83 – 0,92)	0,87 (0,83 – 0,91)
			paritaprévir	1,40 (1,12 – 1,74)	1,22 (1,10 – 1,41)	1,10 (0,85 – 1,32)
			ritonavir	1,10 (0,91 – 1,22)	0,94 (0,84 – 1,05)	0,77 (0,59 – 1,00)
PRODUITS HORMONAUX						
éthinyll estradiol/ norgestimate	Éthinyll estradiol 0,035 mg et norgestimate 0,25 mg 1 f.p.j.	7 ^e	Ombitasvir	1,05 (0,81 – 1,35)	0,97 (0,81 – 1,15)	0,96 (0,88 – 1,12)
			Paritaprévir	0,70 (0,40 – 1,21)	0,66 (0,42 – 1,04)	0,87 (0,67 – 1,14)
			Ritonavir	0,80 (0,53 – 1,21)	0,71 (0,54 – 0,94)	0,79 (0,68 – 0,93)
IMMUNOSUPPRESSEURS						
cyclosporine	Dose unique de 10 mg ^f	12	Ombitasvir	1,06 (1,02 – 1,11)	1,10 (1,07 – 1,12)	1,10 (1,06 – 1,14)
			Paritaprévir	1,39 (1,10 – 1,75)	1,46 (1,29 – 1,64)	1,18 (1,08 – 1,30)
			Ritonavir	1,13 (0,94 – 1,35)	1,20 (1,10 – 1,30)	1,11 (0,89 – 1,37)
tacrolimus	Dose unique de 0,5 mg ^g	11	Ombitasvir	0,94 (0,89 – 1,00)	0,95 (0,91 – 1,00)	0,95 (0,92 – 0,99)
			Paritaprévir	0,71 (0,55 – 0,91)	0,79 (0,69 – 0,92)	0,84 (0,74 – 0,97)
			Ritonavir	0,88	0,89	1,04

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe	Rapport des paramètres pharmacocinétiques des antiviraux à action directe (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
				(0,76 – 0,93)	(0,85 – 0,93)	(0,96 – 1,13)
MYORELAXANTS						
carisoprodol ^a	Dose unique de 250 mg	14	ombitasvir	0,98 (0,92 – 1,04)	0,95 (0,92 – 0,97)	0,96 (0,92 – 0,99)
			paritaprèvir	0,88 (0,75 – 1,03)	0,96 (0,85 – 1,08)	1,14 (1,02 – 1,27)
			ritonavir	0,94 (0,87 – 1,02)	0,94 (0,88 – 0,99)	0,95 (0,89 – 1,03)
cyclobenzaprine ^a	Dose unique de 5 mg	14	ombitasvir	0,98 (0,92 – 1,04)	1,00 (0,97 – 1,03)	1,01 (0,98 – 1,04)
			paritaprèvir	1,14 (0,99 – 1,32)	1,13 (1,00 – 1,28)	1,13 (1,01 – 1,25)
			ritonavir	0,93 (0,87 – 0,99)	1,00 (0,95 – 1,06)	1,13 (1,05 – 1,21)
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES						
hydrocodone/acétaminophène ^a	Dose unique de 5 mg/300 mg	15	ombitasvir	1,01 (0,93 – 1,10)	0,97 (0,93 – 1,02)	0,93 (0,90 – 0,97)
			paritaprèvir	1,01 (0,80 – 1,27)	1,03 (0,89 – 1,18)	1,10 (0,97 – 1,26)
			ritonavir	1,01 (0,90 – 1,13)	1,03 (0,96 – 1,09)	1,01 (0,93 – 1,10)
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS						
oméprazole	40 mg 1 f.p.j.	12	Ombitasvir	0,96 (0,81 – 1,14)	1,00 (0,88 – 1,12)	0,97 (0,89 – 1,107)
			Paritaprèvir	1,02 (0,64 – 1,62)	0,93 (0,64 – 1,34)	0,83 (0,67 – 1,04)
			Ritonavir	1,06 (0,95 – 1,18)	1,07 (0,96 – 1,21)	1,07 (0,97 – 1,18)
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES						
alprazolam ^a	Dose unique de 0,5 mg	12	Ombitasvir	0,98 (0,93 – 1,04)	1,00 (0,96 – 1,04)	0,98 (0,93 – 1,04)
			Paritaprèvir	0,91 (0,64 – 1,31)	0,96 (0,73 – 1,27)	1,12 (1,02 – 1,23)
			Ritonavir	0,92 (0,84 – 1,02)	0,96 (0,89 – 1,03)	1,01 (0,94 – 1,09)
diazépam ^a	Dose unique de 2 mg	13	ombitasvir	1,00 (0,93 – 1,08)	0,98 (0,93 – 1,03)	0,93 (0,88 – 0,98)
			paritaprèvir	0,95 (0,77 – 1,18)	0,91 (0,78 – 1,07)	0,92 (0,82 – 1,03)
			ritonavir	1,10 (1,02 – 1,19)	1,06 (0,98 – 1,14)	0,98 (0,92 – 1,03)

a. Dans l'étude, les interactions ont été évaluées avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir administrée

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe	Rapport des paramètres pharmacocinétiques des antiviraux à action directe (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
avec le dasabuvir; les résultats ont été extrapolés à l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.						
b. L'administration de l'atazanavir ou du darunavir avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir le matin a été comparée à l'administration de l'atazanavir ou du darunavir avec 100 mg de ritonavir le matin.						
c. L'association lopinavir/ritonavir a été administrée le soir, 12 heures après la dose du matin de l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.						
d. Des changements semblables ont été observés lorsque la rilpivirine était administrée le soir avec de la nourriture ou 4 heures après la prise de nourriture.						
e. Les données présentées sont les données groupées pour l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec (N = 3) et sans dasabuvir (N = 4).						
f. Les sujets du groupe expérimental ont reçu 10 mg de cyclosporine avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, tandis que les sujets du groupe témoin ont reçu 100 mg de cyclosporine sans l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.						
g. Les sujets du groupe expérimental ont reçu 0,5 mg de tacrolimus avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, tandis que les sujets du groupe témoin ont reçu 2 mg de tacrolimus sans l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.						
S. O. : sans objet; IC : intervalle de confiance; f.p.j. : fois par jour						
Les doses d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir étaient respectivement de 25 mg, de 150 mg et de 100 mg. Dans les études effectuées avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, administrée avec le dasabuvir, les doses de dasabuvir étaient de 250 ou de 400 mg (ces deux doses donnaient des expositions similaires). L'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir ont été administrés une fois par jour (et le cas échéant, le dasabuvir a été administré deux fois par jour) dans toutes les études ci-dessus à l'exception des études sur le kétoconazole et la carbamazépine dans lesquelles des doses uniques ont été administrées.						

Le **Tableau 9**. résume les effets de TECHNIVIE sur le comportement pharmacocinétique des médicaments dont l'administration en concomitance entraîne des changements d'importance clinique. Veuillez consulter le **Tableau 7**. pour les recommandations cliniques.

Tableau 9. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec TECHNIVIE

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans TECHNIVIE) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
ANTIARYTHMIQUES					
digoxine	Dose unique de 0,5 mg	11	1,58 (1,43 – 1,73)	1,36 (1,21 – 1,53)	1,24 (1,07 – 1,43) ^k
ANTICOAGULANTS					
S-warfarine	Dose unique de 5 mg	11	0,90 (0,82 – 0,99)	0,85 (0,76 – 0,95)	0,89 (0,84 – 0,93)
R-warfarine			0,96 (0,88 – 1,05)	0,87 (0,82 – 0,91)	0,87 (0,84 – 0,91)
ANTICONVULSIVANTS					

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans TECHNIVIE) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
carbamazépine ^a	200 mg 1 f.p.j. puis 200 mg 2 f.p.j.	12	1,10 (1,07 – 1,14)	1,17 (1,13 – 1,22)	1,35 (1,27 – 1,45)
métabolite de la carbamazépine, carbamazépine-10,11-époxyde (CBZE)			0,84 (0,82 – 0,87)	0,75 (0,73 – 0,77)	0,57 (0,54 – 0,61)
ANTIFONGIQUES					
kétoconazole	400 mg 1 f.p.j.	12	1,10 (1,05 – 1,16)	2,05 (1,93 – 2,18)	S. O.
INHIBITEURS CALCIQUES					
amlodipine ^a	Dose unique de 5 mg	14	1,26 (1,11 – 1,44)	2,57 (2,31 – 2,86)	S. O.
DIURÉTIQUES					
furosémide ^a	Dose unique de 20 mg	12	1,42 (1,17 – 1,72)	1,08 (1,00 – 1,17)	S. O.
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)					
atazanavir ^b	300 mg 1 f.p.j.	11	0,90 (0,83 – 0,97)	0,93 (0,85 – 1,02)	0,81 (0,72 – 0,91)
darunavir ^b	800 mg 1 f.p.j.	9	0,99 (0,92 – 1,08)	0,92 (0,84 – 1,00)	0,74 (0,63 – 0,88)
lopinavir/ritonavir ^c	400/100 mg 2 f.p.j.	18	1,06 (0,99 – 1,14)	1,13 (1,09 – 1,17)	1,34 (1,26 – 1,42)
lopinavir/ritonavir ^{c,d}	800/200 mg 1 f.p.j.	12	1,05 (0,95 – 1,17)	1,17 (1,09 – 1,26)	3,50 (2,69 – 4,56)
rilpivirine ^a	25 mg 1 f.p.j. (matin) ^e	8	2,55 (2,08 – 3,12)	3,25 (2,80 – 3,77)	3,62 (3,12 – 4,21)
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE					
pravastatine	10 mg 1 f.p.j.	10	1,43 (1,09 – 1,88)	1,76 (1,46 – 2,13)	S. O.
rosuvastatine	5 mg 1 f.p.j.	12	2,61 (2,01 – 3,39)	1,33 (1,14 – 1,56)	0,65 (0,57 – 0,74)
PRODUITS HORMONAUX					
éthynyl estradiol ^f	Éthynyl estradiol 0,035 mg et norgestimate 0,25 mg 1 f.p.j.	8	1,16 (0,90 – 1,50)	1,06 (0,96 – 1,17)	1,12 (0,94 – 1,33)
norelgestromin ^f		9	2,01 (1,77 – 2,29)	2,60 (2,30 – 2,95)	3,11 (2,51 – 3,85)
norgestrel		9	2,26 (1,91 – 2,67)	2,54 (2,09 – 3,09)	2,93 (2,39 – 3,57)
IMMUNOSUPPRESSEURS					
cyclosporine	Dose unique de 10 mg ^g	12	0,83 (0,72 – 0,94) ^h	4,28 (3,66 – 5,01) ^h	12,85 (10,61 – 15,55) ^{h,k}
évérolimus	Dose unique de 0,75 mg	12	4,74 (4,29 – 5,25)	27,12 (24,5 – 30,1)	16,10 (14,5 – 17,9) ^{a,j}

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans TECHNIVIE) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
sirolimus	Dose unique de 0,5mg ^k	11	6,40 (5,34 – 7,68) ^h	37,99 (31,5 – 45,8) ^h	19,55 (16,7 – 22,9) ^{a,h,k}
tacrolimus	Dose unique de 0,5 mg ⁱ	11	4,27 (3,49 – 5,22) ^h	85,81 (67,88 – 108,49) ^h	24,61 (19,69 – 30,77) ^{h,k}
MYORELAXANTS					
carisoprodol ^a	Dose unique de 250 mg	14	0,54 (0,47 – 0,63)	0,62 (0,55 – 0,70)	S. O.
métabolite du carisoprodol, mépobramate			1,17 (1,10 – 1,25)	1,09 (1,03 – 1,16)	S. O.
cyclobenzaprine ^a	Dose unique de 5 mg	14	0,68 (0,61 – 0,75)	0,60 (0,53 – 0,68)	S. O.
métabolite de la cyclobenzaprine, norcyclobenzaprine			1,03 (0,87 – 1,23)	0,74 (0,64 – 0,85)	S. O.
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES					
hydrocodone ^a	Dose unique de 5 mg	15	1,27 (1,14 – 1,40)	1,90 (1,72 – 2,10)	S. O.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS					
oméprazole	40 mg 1 f.p.j.	12	0,48 (0,29 – 0,78)	0,46 (0,27 – 0,77)	S. O.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES					
alprazolam ^a	Dose unique de 0,5 mg	12	1,09 (1,03 – 1,15)	1,34 (1,15 – 1,55)	S. O.
diazépam ^a	Dose unique de 2 mg	13	1,18 (1,07 – 1,30)	0,78 (0,73 – 0,82)	S. O.
métabolite du diazépam, nordiazépam				1,10 (1,03 – 1,19)	0,56 (0,45 – 0,70)
<p>a. Dans l'étude, les interactions ont été évaluées avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir administrée avec le dasabuvir; les résultats ont été extrapolés à l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir.</p> <p>b. L'atazanavir ou le darunavir ont été administrés avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir le matin.</p> <p>c. Les valeurs rapportées sont celles du lopinavir.</p> <p>d. L'association lopinavir/ritonavir a été administrée le soir, 12 heures après la dose du matin de l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir.</p> <p>e. Des augmentations semblables ont été observées lorsque la rilpivirine était administrée le soir avec de la nourriture ou 4 heures après la prise de nourriture.</p> <p>f. Les données présentées sont les données groupées pour l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, avec (N = 3) et sans dasabuvir (N = 6, sauf pour l'EE, N = 5).</p> <p>g. Les sujets du groupe expérimental ont reçu 10 mg de cyclosporine avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, tandis que les sujets du groupe témoin ont reçu 100 mg de cyclosporine sans l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir.</p> <p>h. Les paramètres rapportés ont été normalisés en fonction des doses.</p> <p>i. Les sujets du groupe expérimental ont reçu 0,5 mg de tacrolimus avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, tandis que les sujets du groupe témoin ont reçu 2 mg de tacrolimus sans l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir.</p>					

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans TECHNIVIE) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
j. C ₁₂ : concentration 12 heures après une dose unique d'évérolimus. k. C ₂₄ : concentration 24 heures après une dose unique de cyclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus. l. Le groupe expérimental a reçu 0,5 mg de sirolimus avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir, et le groupe témoin, 2 mg de sirolimus sans l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir. S.O. : sans objet, IC : intervalle de confiance; f.p.j. : fois par jour. Les doses d'ombitasvir, de paritaprèvir et de ritonavir étaient respectivement de 25 mg, de 150 mg et de 100 mg. Dans les études effectuées avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, administrée avec le dasabuvir, les doses de dasabuvir étaient de 250 ou de 400 mg (ces deux doses donnaient des expositions similaires). L'ombitasvir, le paritaprèvir et le ritonavir ont été administrés une fois par jour (et le cas échéant, le dasabuvir a été administré deux fois par jour) dans toutes les études ci-dessus à l'exception des études sur le kétoconazole et la carbamazépine dans lesquelles des doses uniques ont été administrées.					

Interactions médicament-aliment

Les aliments augmentent l'exposition (ASC) au paritaprèvir, à l'ombitasvir et au ritonavir dans des proportions allant jusqu'à 211 %, 82 % et 49 %, respectivement, par rapport à l'exposition à jeun. L'augmentation de l'exposition était semblable, indépendamment du type de repas (p. ex., teneur élevée versus modérée en matières grasses) ou de la teneur en calories (environ 600 Cal versus environ 1000 Cal). Pour maximiser l'absorption, TECHNIVIE doit être pris avec de la nourriture, peu importe sa teneur en matières grasses ou en calories (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), un inducteur puissant de la CYP3A4 hépatique et intestinale et (ou) de la P-gp, peut diminuer les concentrations plasmatiques de TECHNIVIE, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique.

Le millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) est contre-indiqué avec TECHNIVIE (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

Les effets de TECHNIVIE sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- TECHNIVIE (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) est un comprimé contenant une association à dose fixe d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir.
- TECHNIVIE est utilisé en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 4.
- Avant d'entreprendre le traitement, évaluer les résultats d'analyses de laboratoire et les signes cliniques indiquant une décompensation hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).
- Les comprimés TECHNIVIE doivent être avalés entiers, avec de l'eau au besoin, et ils ne doivent pas être croqués, brisés en morceaux ni broyés.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de TECHNIVIE est de deux comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à 12,5/75/50 mg pris par voie orale, une fois par jour (le matin), avec de la nourriture, peu importe sa teneur en matières grasses ou en calories (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Effets des aliments sur l'absorption orale**).

Étant donné qu'il s'agit d'une association médicamenteuse à dose fixe, aucun ajustement posologique n'est possible avec TECHNIVIE.

Les comprimés TECHNIVIE doivent être utilisés en association avec la ribavirine (RBV).

Pour obtenir des renseignements spécifiques sur la posologie de la ribavirine, y compris sur la modification de la dose, veuillez consulter les renseignements thérapeutiques de la ribavirine.

Le **Tableau 10**. présente le schéma thérapeutique et la durée du traitement recommandés selon la population de patients.

Tableau 10. Schéma thérapeutique et durée du traitement recommandés chez les patients infectés par le VHC de génotype 4, exempts de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée, n'ayant jamais été traités^a ou ayant déjà été traités^b

Population de patients	Traitement	Durée
Génotype 4	TECHNIVIE ^c + RBV ^{d,e} (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + RBV) Deux comprimés, 1 fois par jour	12 semaines

- a. Les patients n'ayant jamais été traités étaient définis comme les patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur pour une infection par le VHC.
- b. Les patients ayant déjà été traités répondaient à l'une des définitions suivantes : rechute après un traitement antérieur (traitement d'au moins 36 semaines par l'association IFN-peg/RBV et ARN du VHC indétectable à la fin du traitement, mais détectable dans les 52 semaines de suivi du traitement), réponse partielle à un traitement antérieur (traitement d'au moins 20 semaines par l'IFN-peg/RBV et réduction supérieure ou égale à 2 log₁₀ UI/mL de l'ARN du VHC à la semaine 12, mais ARN du VHC encore détectable à la fin du traitement) ou réponse nulle à un traitement antérieur (traitement d'au moins 10 semaines par l'IFN-peg/RBV et absence de réduction de 2 log₁₀ UI/mL de l'ARN du VHC à la semaine 12).
- c. Le schéma recommandé est la préparation contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (12,5/75/50 mg), deux comprimés une fois par jour (voir **Posologie recommandée et ajustement posologique** de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'étude clinique a été réalisée avec les composants individuels (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).
- d. RBV : ribavirine. En association avec TECHNIVIE, la dose recommandée de RBV est basée sur le poids du patient : 1000 mg/jour chez les patients de < 75 kg et 1200 mg/jour chez ceux de 75 kg ou plus, en doses fractionnées administrées deux fois par jour avec de la nourriture.
- e. L'administration de TECHNIVIE sans RBV pendant 12 semaines peut être envisagée chez les patients sans cirrhose qui n'ont jamais été traités et qui ne peuvent pas prendre ou ne tolèrent pas la ribavirine (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

TECHNIVIE doit être pris selon les directives et pendant la durée prescrite, sans interruption ni modification de la dose. Si TECHNIVIE est utilisé en association avec la ribavirine, celle-ci doit être prise aussi longtemps que TECHNIVIE.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TECHNIVIE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique de TECHNIVIE n'est nécessaire chez les patients âgés (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de TECHNIVIE n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). TECHNIVIE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à grave (classes B et C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de TECHNIVIE n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

TECHNIVIE n'a pas été étudié chez les patients sous dialyse.

Dose oubliée

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, la dose prescrite oubliée peut être prise dans les 12 heures suivant l'heure à laquelle cette dose devait être prise.

Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir est pris habituellement, la dose oubliée NE doit PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

La dose unique maximale documentée administrée à des sujets sains est respectivement de 350 mg pour l'ombitasvir, de 400 mg pour le paritaprévir (avec 100 mg de ritonavir) et de 200 mg pour le ritonavir (avec 100 mg de paritaprévir). Aucun effet indésirable lié au traitement par le paritaprévir, le ritonavir ou l'ombitasvir n'a été observé. Des hausses transitoires de la bilirubine libre ont été observées aux plus fortes doses de paritaprévir et de ritonavir. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet indésirable chez le patient et d'instaurer immédiatement le traitement symptomatique approprié. Une surveillance électrocardiographique est recommandée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TECHNIVIE (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) contient deux agents anti-VHC à action directe ayant des modes d'action distincts et des profils de résistance qui ne se chevauchent pas pour s'attaquer au VHC à de multiples étapes du cycle de vie du virus (voir **MICROBIOLOGIE, Mode d'action**).

Le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine encodée par le VHC (pour produire les formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et essentielle à la réplication virale. L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC, qui est essentielle à la réplication virale. L'arrêt de la réplication virale entraîne un déclin rapide de la charge virale du VHC et l'élimination du VHC de l'organisme.

Le ritonavir n'est pas actif contre le VHC. C'est un puissant inhibiteur de la CYP3A qui augmente les concentrations plasmatiques maximales et minimales du paritaprévir et l'exposition globale au médicament (c.-à-d. l'aire sous la courbe).

Pharmacodynamie

Effets sur l'électrocardiogramme

L'effet de l'association du paritaprévir, de l'ombitasvir, du ritonavir et du dasabuvir sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude approfondie de l'intervalle QT à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et avec témoin actif (moxifloxacine à 400 mg) et avec quadruple permutation menée chez 60 sujets sains. À des concentrations environ 6 et 1,8 fois les concentrations thérapeutiques du paritaprévir et de l'ombitasvir, l'association n'a pas allongé l'intervalle QTc dans une mesure cliniquement significative.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir ont été évaluées chez des adultes sains et des patients atteints d'hépatite C chronique. Le **Tableau 11**, présente les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de

l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à 25/150/100 mg une fois par jour après de multiples doses administrées avec de la nourriture chez des volontaires sains (**Tableau 11**).

Tableau 11. Moyennes géométriques à l'état d'équilibre de l'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir administrés à raison de 25/150/100 mg une fois par jour avec de la nourriture chez des patients exempts de cirrhose infectés par le VHC de génotype 4 et des sujets sains

Composé/ population	ASC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
Patients infectés par le VHC*			
Ombitasvir	1210	78,1	20,5
Paritaprévir	2320	198	12,4
Ritonavir	5620	478	35,7
Sujets sains			
Ombitasvir	1370	120	29
Paritaprévir	4770	807	18
Ritonavir	8090	1330	32

* Les paramètres pharmacocinétiques des patients infectés par le VHC sont dérivés de l'analyse de pharmacocinétique de population d'un nombre limité d'échantillons recueillis chez des patients infectés par le VHC de génotype 4 dans l'étude M13-393.

La C_{max} et l'ASC du paritaprévir administré en comprimés contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sont de 93 % et de 63 % plus élevées, respectivement, que celles du paritaprévir administré séparément en association avec les préparations de ritonavir et d'ombitasvir utilisées dans l'étude PEARL-I.

Absorption

Dans les essais cliniques chez des sujets sains, l'absorption de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir après administration par voie orale est caractérisée par un T_{max} moyen de 4 à 5 heures. Bien que l'exposition à l'ombitasvir ait augmenté proportionnellement à la dose, l'exposition au paritaprévir et au ritonavir a augmenté d'une manière plus que proportionnelle à la dose. L'accumulation est minime dans le cas de l'ombitasvir, et est environ 1,5 à 2 fois plus élevée dans le cas du ritonavir et du paritaprévir. L'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint après environ 12 jours de traitement.

La biodisponibilité absolue de l'ombitasvir et du paritaprévir administrés en concomitance avec le ritonavir sous la forme de TECHNIVIE est d'environ 48,1 % et de 52,6 %, respectivement.

Effets des aliments sur l'absorption orale

Un repas à teneur modérée en matières grasses (environ 600 Cal, dont 20 à 30 % de calories provenant de matières grasses) augmente l'exposition (ASC) à l'ombitasvir, au paritaprévir et au

ritonavir dans des proportions allant jusqu'à 82 %, 211 % et 49 %, respectivement, par rapport à l'exposition à jeun.

Un repas à teneur élevée en matières grasses (environ 900 Cal, dont 60 % de calories provenant de matières grasses) augmente l'exposition (ASC) moyenne à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir dans des proportions allant jusqu'à 76 %, 180 % et 44 %, respectivement, par rapport à l'exposition à jeun. L'augmentation de l'exposition était semblable, indépendamment du type de repas (p. ex., teneur élevée versus modérée en matières grasses) ou de la teneur en calories (environ 600 Cal versus environ 1000 Cal).

Distribution

L'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir se lient fortement aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas significativement altérée chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique. Les rapports des concentrations sanguines sur les concentrations plasmatiques chez les humains se situaient entre 0,6 et 0,8, ce qui indique que l'ombitasvir et le paritaprévir étaient préférentiellement distribués dans le compartiment plasmatique du sang total.

Ombitasvir

L'ombitasvir était lié aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 99,9 % dans une fourchette de concentrations allant de 0,09 à 9 µg par mL. Le rapport moyen des concentrations sanguines sur les concentrations plasmatiques était de 0,49. Le volume de distribution (V) était de 173 litres.

Chez les animaux, les concentrations hépatiques de paritaprévir sont significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques (p. ex., rapport foie:plasma de plus de 300:1 chez la souris). Les données *in vitro* indiquent que le paritaprévir est un substrat des transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3 chez l'humain.

Paritaprévir

Le paritaprévir était lié aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 97 à 98,6 % dans une fourchette de concentrations allant de 0,08 à 8 µg par mL. Le rapport moyen des concentrations sanguines sur les concentrations plasmatiques était de 0,7. Le volume de distribution (V) était de 103 litres.

Ritonavir

Le ritonavir était lié aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de plus de 99 % dans une fourchette de concentrations allant de 0,007 à 22 µg par mL. Le rapport moyen des concentrations sanguines sur les concentrations plasmatiques était de 0,6.

Métabolisme

Ombitasvir

L'ombitasvir est biotransformé par hydrolyse des amides suivie du métabolisme oxydatif. Après l'administration d'une dose unique de 25 mg d'ombitasvir marqué au carbone 14 seul, la molécule mère sous forme inchangée représentait 8,9 % de la radioactivité totale dans le plasma humain; au total, 13 métabolites ont été mis en évidence dans le plasma humain. On ne s'attend pas à ce que ces métabolites aient une activité antivirale ou une activité pharmacologique hors cible.

Paritaprévir

Le paritaprévir est métabolisé principalement par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP3A5. Après l'administration orale d'une dose unique de 200/100 mg de paritaprévir/ritonavir marqué au carbone 14 chez des humains, la molécule mère constituait le principal composant en circulation, représentant environ 90 % de la radioactivité plasmatique. Au moins cinq métabolites mineurs du paritaprévir ont été mis en évidence dans la circulation; ils représentaient environ 10 % de la radioactivité plasmatique. On ne s'attend pas à ce que ces métabolites aient une activité antivirale.

Ritonavir

Le ritonavir est principalement métabolisé par la CYP3A et, dans une moindre mesure, par la CYP2D6. Après l'administration d'une dose unique de 600 mg de ritonavir marqué au carbone 14 en solution buvable chez des humains, presque toute la radioactivité plasmatique était attribuable à la forme inchangée du ritonavir.

Excrétion

Ombitasvir

Après l'administration d'une dose de 25 mg d'ombitasvir marqué au carbone 14, environ 90,2 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces tandis que la quantité de radioactivité dans les urines était limitée (1,91 %); l'ombitasvir sous forme inchangée représentait 87,8 % de la radioactivité dans les fèces et 0,03 % de celle trouvée dans les urines. La demi-vie plasmatique moyenne de l'ombitasvir était d'environ 21 à 25 heures.

Paritaprévir

Après l'administration d'une dose de 200 mg de paritaprévir marqué au carbone 14, en association avec 100 mg de ritonavir, environ 88 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et une quantité limitée (8,8 %), dans les urines; le paritaprévir sous forme inchangée représentait 1,1 % de la radioactivité dans les fèces et 0,05 % de celle trouvée dans les urines. La molécule mère sous forme inchangée et M29, le produit de l'hydrolyse fécale, représentaient 87,8 % de la radioactivité totale récupérée dans les fèces, ce qui indique que l'excrétion biliaire

de la molécule mère est une voie d'élimination majeure du paritaprévir. La demi-vie plasmatique moyenne du paritaprévir était d'environ 5,5 heures.

Ritonavir

Après l'administration de paritaprévir/ritonavir/ombitasvir, la demi-vie plasmatique moyenne du ritonavir était d'environ 4 heures. Après l'administration d'une dose de 600 mg de ritonavir marqué au carbone 14 en solution buvable, 86,4 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et 11,3 % de la dose a été excrétée dans les urines.

L'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir n'inhibent pas le transporteur d'anions organiques OAT1 *in vivo* et, selon les données obtenues *in vitro*, on ne s'attend pas à ce qu'ils inhibent le transporteur de cations organiques OCT2, le transporteur d'anions organiques OAT3 ou les protéines MATE1 et MATE2K (*multidrug and toxin extrusion proteins*) à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

L'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir ne sont ni des inhibiteurs ni des substrats du transporteur de cations organiques 1 (OCT1).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Le comportement pharmacocinétique de TECHNIVIE n'a pas été établi chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (< 18 ans)**).

Personnes âgées (> 65 ans)

En raison du nombre limité de patients âgés d'au moins 65 ans dans l'étude clinique PEARL-I, l'effet de l'âge sur le comportement pharmacocinétique n'a pu être établi. Une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données recueillies dans les études cliniques de phase III sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, administrés avec le dasabuvir, a montré qu'une augmentation ou une diminution de dix ans par rapport à l'âge de 54 ans (l'âge médian dans les études de phase III) entraînait une variation d'environ 10 % de l'exposition à l'ombitasvir et de ≤ 20 % de l'exposition au paritaprévir. L'âge n'était pas un facteur de prédiction important de l'exposition au ritonavir. Il n'y a pas d'information sur le comportement pharmacocinétique chez les patients de plus de 75 ans. Les études de phase III sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, administrés avec le dasabuvir, comprenaient 174 patients âgés d'au moins 65 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées (> 65 ans)**).

Sexe

Selon des analyses pharmacocinétiques de population réalisées dans le cadre de l'étude PEARL-I chez des patients infectés par le VHC de génotype 4, le sexe n'a eu aucun effet sur l'exposition au paritaprévir ou au ritonavir; l'exposition (C_{max} , ASC_{ss} et C_{min}) à l'ombitasvir serait de 29 % à

37 % plus faible chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin. Ces effets ne justifient pas l'ajustement de la dose d'ombitasvir en fonction du sexe.

Race

Selon des analyses pharmacocinétiques de population réalisées dans le cadre de l'étude PEARL-I, l'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir n'a pas été significativement différente chez les sujets de race noire infectés par le VHC de génotype 4 comparativement aux sujets d'autres races. En raison du nombre limité de patients recrutés dans l'étude PEARL-I, l'effet des autres caractéristiques ethniques sur le comportement pharmacocinétique n'a pu être établi. Les caractéristiques ethniques ont été évaluées dans des études de phase III sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, administrés avec le dasabuvir. Une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données recueillies dans les études cliniques de phase III sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, administrés avec le dasabuvir, a montré que chez les sujets d'origine asiatique, l'exposition à l'ombitasvir était plus élevée de 18 % à 21 % et l'exposition au paritaprévir, plus élevée de 37 % à 39 % que chez les sujets non asiatiques. L'exposition au ritonavir était comparable chez les sujets asiatiques et non asiatiques. Ces différences d'exposition n'étaient pas significatives sur le plan clinique.

Insuffisance hépatique

Le comportement pharmacocinétique de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir n'a pas été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Le comportement pharmacocinétique d'une dose unique de l'association de l'ombitasvir à 25 mg, du paritaprévir à 200 mg, du ritonavir à 100 mg et du dasabuvir à 400 mg a été évalué chez des sujets par ailleurs en bonne santé présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, les valeurs moyennes de l'ASC de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir ont diminué respectivement de 8 %, de 29 % et de 34 % comparativement à celles de patients dont la fonction hépatique était normale. Aucun ajustement posologique de TECHNIVIE n'est recommandé chez les patients infectés par le VHC qui présentent une insuffisance hépatique légère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, les valeurs moyennes de l'ASC de l'ombitasvir et du ritonavir ont diminué de 30 %, et la valeur moyenne de l'ASC du paritaprévir a augmenté de 62 % comparativement aux valeurs observées chez les sujets dont la fonction hépatique était normale. TECHNIVIE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, la valeur moyenne de l'ASC du paritaprévir a augmenté de 945 %, la valeur moyenne de l'ASC du ritonavir a augmenté de 13 %, et enfin, la valeur moyenne de l'ASC de l'ombitasvir a diminué de 54 % comparativement à celles de patients dont la fonction hépatique était normale.

TECHNIVIE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Le comportement pharmacocinétique de l'association de l'ombitasvir à 25 mg, du paritaprévir à 150 mg et du ritonavir à 100 mg a été évalué chez des patients non infectés par le VHC qui présentaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] : 60 à 89 mL par minute), modérée (ClCr : 30 à 59 mL par minute) et grave (ClCr : 15 à 29 mL par minute).

Dans l'ensemble, on ne s'attend pas à ce que les modifications de l'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir chez des patients non infectés par le VHC qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou grave soient importantes sur le plan clinique.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, la valeur moyenne de l'ASC du ritonavir a augmenté de 40 %, tandis que les valeurs de l'ASC de l'ombitasvir et du paritaprévir sont demeurées inchangées comparativement à celles de patients dont la fonction rénale était normale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la valeur moyenne de l'ASC du ritonavir a augmenté de 76 %, tandis que les valeurs de l'ASC de l'ombitasvir et du paritaprévir sont demeurées inchangées comparativement à celles de patients dont la fonction rénale était normale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, les valeurs moyennes de l'ASC du paritaprévir et du ritonavir ont augmenté de 25 % et de 108 %, respectivement, tandis que la valeur de l'ASC de l'ombitasvir est demeurée inchangée comparativement à celle des patients dont la fonction rénale était normale.

Veillez consulter la monographie de la ribavirine pour de l'information sur l'emploi de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Garder entre 2 et 30 °C. Craint l'humidité.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de particularités de manipulation du produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TECHNIVIE (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) est présenté en comprimés enrobés de couleur rose, de forme biconvexe et oblongue, portant l'inscription « AV1 » gravée sur une face. Chaque comprimé contient 12,5 mg d'ombitasvir, 75 mg de paritaprévir et 50 mg de ritonavir.

TECHNIVIE est offert dans un emballage mensuel pratique pour 28 jours de traitement. Chaque emballage mensuel renferme quatre boîtes de traitement hebdomadaire, contenant chacune sept plaquettes alvéolées. Chaque plaquette alvéolée correspond à un jour de traitement.

Chaque plaquette alvéolée, correspondant à un jour de traitement, contient deux comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à 12,5/75/50 mg.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque comprimé d'association médicamenteuse à dose fixe d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir contient 12,5 mg d'ombitasvir, 75 mg de paritaprévir, 50 mg de ritonavir ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, copovidone, monolaurate de propylèneglycol, stéarylfumarate de sodium, monolaurate de sorbitane et succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E. Les ingrédients utilisés dans l'enrobage comprennent les suivants : oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol/macrogol, alcool polyvinylique, eau purifiée, talc et dioxyde de titane. Les comprimés ne contiennent pas de gluten.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

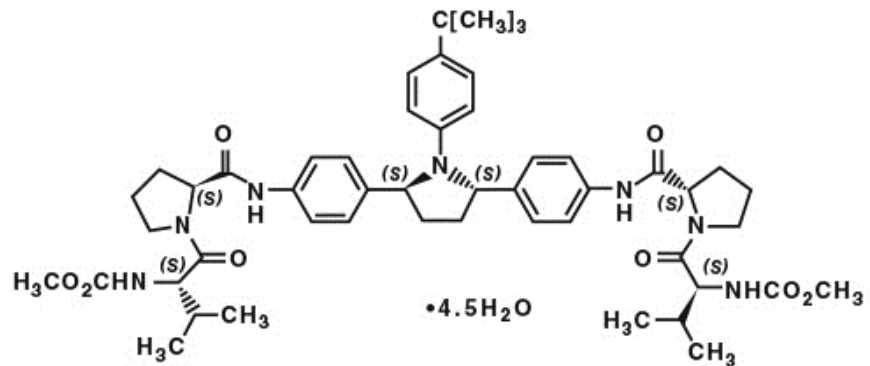
Ombitasvir hydraté

Dénomination commune : ombitasvir

Nom chimique : Diméthyl ([[(2S,5S)-1-(4-tert-butylphényl) pyrrolidine-2,5-diyl]bis{benzène-4,1-diylcarbamoyl(2S)pyrrolidine-2,1-diyl}[(2S)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})biscarbamate hydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{50}H_{67}N_7O_8 \cdot 4,5H_2O$ (hydraté) 975,20 (hydraté)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence L'ombitasvir hydraté est une poudre dont la couleur varie de blanc à jaune pâle ou rose pâle

Solubilité L'ombitasvir hydraté est pratiquement insoluble dans les tampons aqueux, mais soluble dans l'éthanol.

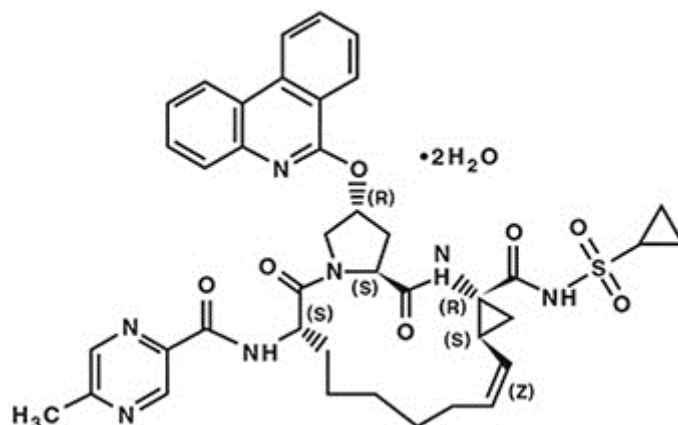
Paritaprévir hydraté

Dénomination commune : paritaprévir

Nom chimique : (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-[[[(5-méthylpyrazine-2-yl)carbonyl]amino}-5,16-dioxo-2-(phénanthridine-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tétradécahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadécine-14a(5H)-carboxamide dihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{40}H_{43}N_7O_7 \cdot 2H_2O$ (dihydraté) 801,91 (dihydraté)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence Le paritaprévir hydraté est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé.

Solubilité Le paritaprévir hydraté est très peu soluble dans l'eau.

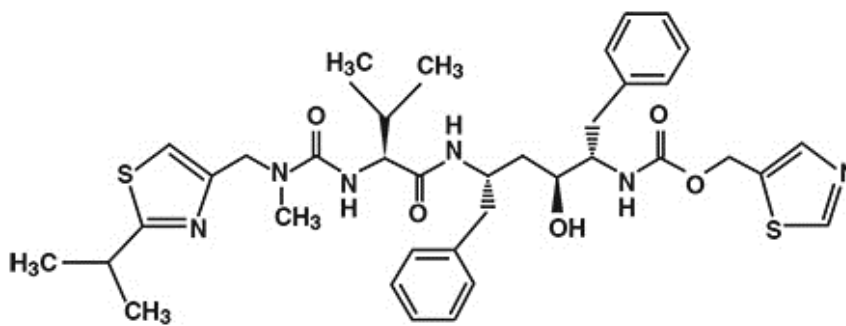
Ritonavir

Dénomination commune : ritonavir

Nom chimique : Ester de 10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis (phénylméthyl)-acide 2,4,7,12-tétraazatridécane-13-oïque, 5-thiazolylméthyl, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ 720,95

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence Le ritonavir est une poudre dont la couleur varie de blanc cassé à ocre clair.

Solubilité Le ritonavir est insoluble dans l'eau et aisément soluble dans le méthanol et l'éthanol.

ÉTUDES CLINIQUES

Méthodologie des études

L'efficacité et l'innocuité de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir ont été évaluées chez des patients présentant une infection chronique par le VHC de génotype 4 dans le cadre de deux études cliniques (PEARL-I et AGATE-I), comme le résume le **Tableau 12**.

Tableau 12. Résumé de la méthodologie des études cliniques sur le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 4

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Schéma, posologie et nombre de patients	Durée du traitement Semaines
PEARL-I (M13-393)	Étude ouverte à répartition aléatoire, avec ou sans RBV	(paritaprévir en comprimés : 150 mg; ombitasvir en comprimés : 25 mg; ritonavir en capsules de gélatine molle : 100 mg) une fois par jour (1 f.p.j.) + RBV ^a . N = 135	12 semaines
AGATE-I (M11-665)	Étude ouverte avec RBV	Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en comprimés d'association à 25/150/100 mg 1 f.p.j. + RBV ^a . N = 120	12 ou 16 semaines

a. RBV, comprimés de ribavirine. La dose de ribavirine était de 1000 mg par jour chez les patients de moins de 75 kg et de 1200 mg par jour chez les patients de 75 kg ou plus.

Dans les deux études, TECHNIVIE a été administré avec de la nourriture et de la ribavirine dosée en fonction du poids. La posologie de la ribavirine était de 1000 mg par jour chez les patients de moins de 75 kg et de 1200 mg par jour chez les patients de 75 kg ou plus. Le paramètre d'évaluation principal des deux études était la réponse virologique soutenue, définie comme un taux d'ARN du VHC en deçà du seuil inférieur de quantification 12 semaines après la fin du traitement (RVS₁₂) selon les mesures obtenues au moyen du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0) pour utilisation avec le système High Pure, dont le seuil inférieur de quantification est de 25 UI par mL. Une exposition antérieure à des antiviraux à action directe contre le VHC était interdite.

Étude PEARL-I

L'étude PEARL-I était une étude multicentrique internationale et ouverte, à répartition aléatoire, menée chez 135 adultes exempts de cirrhose n'ayant jamais été traités ou n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue (RVS) lors d'un traitement antérieur par l'interféron pégylé et la ribavirine (IFN-peg/RBV). Les patients n'ayant jamais été traités ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport de 1:1 pour recevoir des comprimés d'ombitasvir, des comprimés de paritaprévir et des capsules de ritonavir, avec ou sans ribavirine, pendant 12 semaines. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV ont reçu des comprimés

d'ombitasvir, des comprimés de paritaprévir et des capsules de ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines.

Étude AGATE-I

L'étude AGATE-I était une étude multicentrique internationale et ouverte menée chez des adultes présentant une cirrhose compensée qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient reçu un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV. TECHNIVIE a été administré sous forme de comprimés d'association contenant de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir conjointement avec de la ribavirine pendant 12 ou 16 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients adultes des études PEARL-I et AGATE-I atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 4 sont présentées au **Tableau 13.**

Tableau 13. Données démographiques et caractéristiques initiales des patients des études PEARL-I et AGATE-I infectés par le VHC de génotype 4 ayant ou non été traités antérieurement

	PEARL-I	AGATE-I
Caractéristiques	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir ± RBV 12 semaines N = 135 n (%)	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir + RBV 12 ou 16 semaines N = 120 n (%)
Âge (ans)		
Médiane (plage)	51 (19 - 70)	56 (32 - 81)
Sexe		
Hommes	88 (65,2)	84 (70,0)
Femmes	47 (34,8)	36 (30,0)
Race		
Blanche	120 (88,9)	95 (79,2)
Noire ou afro-américaine	12 (8,9)	20 (16,7)
Asiatique	0	4 (3,3)
Autre	2 (1,5)	1 (0,8)
Origine multiraciale	1 (0,7)	0
Origine ethnique		
Hispanique ou latino-américaine	8 (5,9)	3 (2,5)
Aucune des précédentes	127 (94,1)	117 (97,5)

	PEARL-I	AGATE-I
Caractéristiques	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir ± RBV 12 semaines N = 135 n (%)	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir + RBV 12 ou 16 semaines N = 120 n (%)
Indice de masse corporelle		
< 30 kg/m ²	116 (85,9)	86 (71,7)
≥ 30 kg/m ²	19 (14,1)	34 (28,3)
Sous-type du VHC*		
4a	50 (37,9)	64 (53,3)
4b	3 (2,3)	0
4d	68 (51,5)	31 (25,8)
4f	7 (5,3)	3 (2,5)
4 autres sous-types**	3 (2,3)**	20 (16,7)***
4 (le sous-type n'a pu être déterminé)	1 (0,8)	2 (1,7)
Antécédents thérapeutiques		
Jamais traités	86 (63,7)	60 (50,0)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	23 (17,0)	33 (27,5)
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	9 (6,7)	12 (10)
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	17 (12,6)	15 (12,5)
ARN du VHC au départ		
Moyenne ± É-T (log ₁₀ UI/mL)	6,17 ± 0,53	6,1 ± 0,66
< 800 000 UI/mL, n (%)	41 (30,4)	32 (26,7)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	94 (69,6)	88 (73,3)
IL28B		
Génotype CC	29 (21,5)	19 (15,8)
Génotype non CC	106 (78,5)	101 (84,2)
Stade de la fibrose au départ[#]		
F0-F1	104 (77,0)	ND

	PEARL-I	AGATE-I
Caractéristiques	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir ± RBV 12 semaines N = 135 n (%)	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir + RBV 12 ou 16 semaines N = 120 n (%)
F2	21 (15,6)	ND
F3	9 (6,7)	ND
F4	1 (0,7)	ND
Numération plaquettaire au départ (x 10⁹/L)		
< 60	ND	5 (4,2)
60 - < 90	ND	15 (12,5)
90 - < 120	ND	16 (13,3)
≥ 120	ND	84 (70,0)
Taux d'albumine au départ (g/L)		
< 35	ND	5 (4,2)
≥ 35	ND	115 (95,8)
Antécédents de dépression		
Non	120 (88,9)	104 (86,7)
Oui	15 (11,1)	16 (13,3)

* Les sous-types du VHC de génotype 4 ont été déterminés par analyse phylogénétique.

** Un (1) chacun de 4c, 4g/k et 4o

*** Un (1) chacun de 4e, 4h, 4o, 4q, 4r et 4t; deux (2) chacun de 4n et 4p; quatre (4) chacun de 4c et 4k.

#Le score de fibrose a été obtenu au cours de l'étude PEARL-I; dans l'étude AGATE-I, tous les patients présentaient une cirrhose compensée

Résultats des études

Le **Tableau 14.** présente les taux de RVS₁₂ chez les sujets infectés par le VHC de génotype 4 qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'IFN-peg/RBV.

Tableau 14. Réponse virologique soutenue (RVS₁₂) chez les patients infectés par le VHC de génotype 4, exempts de cirrhose (PEARL-I) ou présentant une cirrhose compensée (AGATE-I), ayant ou non été traités antérieurement (PEARL-I)

Résultats du traitement	PEARL-I		AGATE-I		
	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir ^b avec RBV 12 semaines	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir ^b sans RBV 12 semaines	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir avec RBV 12 semaines	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir avec RBV 16 semaines	
	Patients n'ayant jamais été traités % (n/N)	Patients ayant déjà été traités ^a % (n/N)	Patients n'ayant jamais été traités % (n/N)	Patients n'ayant jamais été traités et déjà traités ^a % (n/N)	Patients n'ayant jamais été traités et déjà traités ^a % (n/N)
Taux global de RVS₁₂ IC à 95 %^c	100 (42/42) 91,6 à 100	100 (49/49) 92,7 à 100	91 (40/44) 78,3 à 97,5	97 (57/59) 88,5 à 99,1	98 (60/61) 91,3 à 99,7
Résultat chez les patients sans RVS₁₂					
ÉV pendant le traitement ^d	0 (0/42)	0 (0/49)	2 (1/44)	2 (1/59)	0 (0/61)
Rechute ^e	0 (0/42)	0 (0/49)	5 (2/42)	0 (0/57)	0 (0/59)
Autres ^f	0 (0/42)	0 (0/49)	2 (1/44)	2 (1/59)	2 (1/61)

a. Patients traités antérieurement par l'IFN-peg alfa et la ribavirine.

b. Les comprimés d'ombitasvir, les comprimés de paritaprévir et les capsules de ritonavir ont été administrés séparément.

c. Calculé au moyen de la méthode exacte de Clopper-Pearson (PEARL-I) ou de la méthode du score de Wilson (AGATE-I).

d. Év, échec virologique. L'Év pendant le traitement était défini comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après un taux < 25 UI/mL durant le traitement, une hausse confirmée de $> 1 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN du VHC par rapport à son nadir, ou un taux d'ARN du VHC toujours ≥ 25 UI/mL après au moins 6 semaines de traitement.

e. La rechute était définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après le traitement, avant ou pendant la période de RVS₁₂, chez des sujets ayant un taux d'ARN du VHC inférieur à 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 semaines de traitement.

f. La catégorie Autres comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex. sujets perdus de vue).

L'exposition totale (ASC) au paritaprévir est plus élevée de 63 % avec le comprimé d'association qu'avec les comprimés utilisés dans l'étude PEARL-I.

Parmi les 131 patients qui ont obtenu une RVS₁₂ dans l'étude PEARL-I, on disposait de données sur la réponse virologique 24 semaines après la fin du traitement chez 129 patients, et 129 patients sur 129 (100 %) ont conservé leur réponse jusqu'à 24 semaines après la fin du traitement (RVS₂₄).

Effet des caractéristiques initiales

D'après les observations faites chez un nombre limité de patients, ni la charge virale au départ ($< 800\,000$ UI/mL et $\geq 800\,000$ UI/mL) ni les caractéristiques de l'hôte, notamment le sexe, la race, l'origine ethnique, l'âge, l'allèle de l'IL28B, l'indice de masse corporelle au

départ, les antécédents de dépression et le stade de la fibrose, n'étaient associées à des différences dans les taux de RVS₁₂.

Conséquence de l'ajustement de la dose de ribavirine sur la probabilité de l'obtention d'une RVS

Dans l'étude clinique PEARL-I, tous les patients (100 %) recevant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir avec de la ribavirine ont obtenu une RVS, y compris les 7,7 % de patients dont la dose de ribavirine a été ajustée durant le traitement.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

TECHNIVIE^{MC} (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) contient deux agents antiviraux à action directe ayant des modes d'action distincts et des profils de résistance qui ne se chevauchent pas pour s'attaquer au VHC à de multiples étapes du cycle de vie du virus.

Ombitasvir

L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC qui est essentielle à la réplication virale et à l'assemblage des virions. Le mode d'action de l'ombitasvir a été caractérisé à partir d'études sur l'activité antivirale en culture cellulaire et de cartographie de la résistance aux médicaments.

Paritaprévir

Le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine encodée par le VHC (pour produire les formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et essentielle à la réplication virale. Dans une épreuve biochimique, le paritaprévir a inhibé l'activité protéolytique des protéases NS3/4A recombinantes du VHC du sous-type 4a à une concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de 0,16 nM.

Le paritaprévir a inhibé l'activité des enzymes NS3/4A provenant d'isolats uniques des sous-types 1a, 1b, 2a, 2b et 3a à des CI₅₀ de 0,18 nM, de 0,43 nM, de 2,4 nM, de 6,3 nM et de 14,5 nM, respectivement.

Activité en culture cellulaire et (ou) épreuves biochimiques

Ombitasvir

L'ombitasvir a montré une CE₅₀ de 1,7 pM et de 0,38 pM contre des réplicons contenant NS5A provenant d'isolats uniques des sous-types 4a et 4d, respectivement. L'ombitasvir a montré une CE₅₀ de 14 pM, de 5,0 pM, de 12 pM, de 4,3 pM, de 19 pM, de 3,2 pM et de 366 pM dans des

lignées cellulaires porteuses de réplicons représentant les sous-types 1a-H77, 1b-Con1, 2a, 2b, 3a, 5a et 6a, respectivement.

Paritaprévir

Le paritaprévir a montré une CE_{50} de 0,09 nM et de 0,015 nM contre des réplicons contenant NS3 provenant d'isolats uniques des sous-types 4a et 4d, respectivement. Le paritaprévir a montré une CE_{50} de 1,0 nM, de 0,21 nM, de 5,3 nM, de 19 nM et de 0,68 nM dans des lignées cellulaires porteuses de réplicons représentant les sous-types 1a-H77, 1b-Con1, 2a-JFH1, 3a et 6a, respectivement.

Ritonavir

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

Résistance en culture cellulaire

L'exposition des réplicons du VHC de génotype 4a au paritaprévir ou à l'ombitasvir a entraîné l'émergence de réplicons pharmacorésistants porteurs de substitutions d'acides aminés dans les protéines NS3 ou NS5A, respectivement. Le phénotype des protéines NS5A ou NS3 porteuses de substitutions d'acides aminés sélectionnées en culture cellulaire ou mises en évidence dans l'étude clinique PEARL-I a été caractérisé dans les réplicons de génotype 4. Dans le cas du paritaprévir, l'activité antivirale contre le réplicon de sous-type 4a du VHC porteur des substitutions R155C, A156T/V et D168H/V dans NS3 a été réduite de 40 à 323 fois. Dans le réplicon de sous-type 4d du VHC, les substitutions Y56H et D168V dans NS3 ont réduit de 8 et de 313 fois, respectivement, l'activité antivirale du paritaprévir, alors que l'association de Y56H et de D168V a réduit de 12 533 fois l'activité du paritaprévir.

Dans le cas de l'ombitasvir, l'activité antivirale contre le réplicon de sous-type 4a du VHC porteur de la substitution L28V dans NS5A a réduit de 21 fois l'activité antivirale. Dans le réplicon de sous-type 4d du VHC, la substitution L28V, seule et en association avec T58S, a réduit de 310 et de 760 fois l'activité antivirale de l'ombitasvir, respectivement. L'ombitasvir a conservé une pleine activité à l'égard des polymorphismes courants de NS5A, M31I/L et P/T58A/S, dans le VHC de sous-type 4d.

Effet des substitutions/polymorphismes présents au départ sur la réponse au traitement

L'analyse phylogénétique des séquences du VHC chez les patients infectés par le génotype 4 dans l'étude clinique PEARL-I a permis de mettre en évidence 7 sous-types du génotype 4 (4a, 4b, 4c, 4d, 4f, 4g/4k, 4o). La plupart des patients étaient infectés par le sous-type 4a (38 %) ou 4d (52 %); 1 à 7 patients étaient infectés par chacun des autres sous-types du génotype 4. Trois patients ayant connu un échec virologique pendant le traitement contenant du paritaprévir/ritonavir et de l'ombitasvir sans ribavirine étaient infectés par le VHC de sous-type 4d. L'analyse des séquences au départ (n = 132) a révélé des polymorphismes des acides aminés

aux positions 28, 30, 31 et 58 dans NS5A. Aucun polymorphisme n'a été observé au départ dans NS3 aux positions distinctives associées à une résistance.

L'analyse phylogénétique des séquences du VHC chez les sujets infectés par le génotype 4 dans l'étude clinique AGATE-I a permis de mettre en évidence 14 sous-types du génotype 4 (4a, 4c, 4d, 4e, 4f, 4h, 4k, 4l, 4n, 4o, 4p, 4q, 4r, 4t). La plupart des sujets étaient infectés par le sous-type 4a (54 %) ou 4d (26 %); 1 à 4 sujets étaient infectés par chacun des autres sous-types du génotype 4. Le seul sujet qui a connu un échec virologique dans le cadre de l'étude clinique AGATE-I était infecté par le VHC de sous-type 4a.

Étant donné les faibles taux d'échec virologique observés dans les études PEARL-I et AGATE-I, on ne s'attend pas à ce que les polymorphismes du VHC présents au départ aient un impact sur la probabilité d'obtenir une RVS lorsque TECHNIVIE est utilisé selon les recommandations pour traiter les patients infectés par le VHC de génotype 4.

Résistance au cours des études cliniques

Dans l'étude clinique PEARL-I, trois patients infectés par le VHC de génotype 4 ont connu un échec virologique (deux récurrences après le traitement; un échec durant le traitement). Ces trois échecs virologiques ont été observés avec un schéma contenant du paritaprévir, du ritonavir et de l'ombitasvir sans ribavirine, et les trois patients étaient infectés par un virus de sous-type 4d, le principal sous-type isolé. Aucun de ces patients n'était porteur au départ de variants conférant une résistance. Les principaux variants apparus en cours de traitement associés à une résistance au moment de l'échec virologique étaient D168V (avec ou sans Y56H) dans NS3 et L28S et L28V (avec ou sans M31I ou T58S) dans NS5A.

Dans le cadre de l'étude clinique AGATE-I, un patient infecté par le VHC de sous-type 4a a connu un échec virologique (échec pendant le traitement). Au moment de l'échec, aucune substitution associée à une résistance en cours de traitement n'a été détectée dans NS3, tandis que les substitutions L28M et Y93H ont été détectées dans NS5A.

Persistance des substitutions associées à une résistance

La persistance des substitutions d'acides aminés associées à la résistance au paritaprévir ou à l'ombitasvir dans les protéines NS5A ou NS3, respectivement, a été étudiée chez des patients infectés par le VHC de génotype 4 dans l'étude clinique PEARL-I. Les variants L28S/V et M31I apparus en cours de traitement dans NS5A étaient toujours détectables 48 semaines après le traitement chez deux des trois patients. Dans NS3, le variant D168V n'a pas été détecté 48 semaines après le traitement.

Résistance croisée

On s'attend à une résistance croisée entre les inhibiteurs de la protéase NS3/4A et entre les inhibiteurs de la NS5A de même classe. Les effets d'un traitement antérieur par le paritaprévir ou l'ombitasvir sur l'efficacité des autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A ou inhibiteurs de la

NS5A n'ont pas été étudiés. De même, l'efficacité de TECHNIVIE n'a pas été étudiée chez les patients où un traitement antérieur par un autre inhibiteur de la protéase NS3/4A, de la NS5A ou de la NS5B s'est soldé par un échec.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Ombitasvir

L'ombitasvir a été bien toléré sans produire d'effets indésirables dans les études de toxicité orale de doses répétées chez la souris (jusqu'à six mois), le rat (jusqu'à trois mois) et le chien (jusqu'à six mois). L'exposition plasmatique maximale à l'ombitasvir atteinte au cours des études les plus longues a été au moins 20 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

Les deux principaux métabolites chez l'humain, plus abondants que la molécule mère et inactifs de l'ombitasvir (M29, M36) n'ont entraîné aucun effet indésirable dans les études de toxicité orale de doses répétées de un mois à des expositions (ASC) au moins 25 fois supérieures à l'exposition prévue chez les sujets humains.

Paritaprévir/ritonavir

L'association paritaprévir/ritonavir a été bien tolérée dans les études de toxicité orale de doses répétées chez la souris (jusqu'à six mois), le rat (jusqu'à trois mois) et le chien (jusqu'à neuf mois). Les marges d'innocuité dans les études chez le rat, la souris et le chien étaient 22, 87 et 310 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

Les effets indésirables associés au paritaprévir/ritonavir se sont limités à la vésicule biliaire chez la souris et le chien. Dans une étude de six mois chez des souris CD-1, les effets nocifs comprenaient des foyers d'érosion/ulcération, de l'inflammation (aiguë ou chronique évolutive) et une hypertrophie/hyperplasie épithéliale à des expositions au paritaprévir 46 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée. Chez le chien, les effets notés dans la vésicule biliaire se sont limités à une dégénérescence/nécrose épithéliale minimale. Aucun signe de perturbation de l'intégrité épithéliale n'a été noté chez le chien, malgré l'atteinte d'expositions allant jusqu'à 310 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée. La gravité et les caractéristiques des changements de la vésicule biliaire chez le chien n'ont pas évolué entre l'étude toxicologique de un mois et l'étude de neuf mois, malgré l'atteinte d'expositions plus élevées dans l'étude de neuf mois par rapport à celle de un mois.

Mutagénicité et carcinogénicité

Ombitasvir

L'ombitasvir et ses principaux métabolites inactifs chez l'humain (M29, M36) se sont révélés non génotoxiques dans les épreuves de mutagénicité bactérienne, d'aberration chromosomique dans des lymphocytes humains et du micronoyau *in vivo* chez la souris.

L'ombitasvir n'a pas été cancérigène dans une étude de six mois chez des souris transgéniques et de deux ans chez le rat jusqu'à une exposition (ASC) environ 26 fois et 16 fois plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

Paritaprévir/ritonavir

Le paritaprévir a donné des résultats positifs dans un test d'aberration chromosomique sur cellules humaines *in vitro*, mais négatifs dans un test de mutation bactérienne et deux épreuves de toxicologie génétique *in vivo* (micronoyau de la moelle osseuse de rat et test des comètes dans le foie de rat).

Le ritonavir s'est révélé non génotoxique dans le test de mutation bactérienne, le test sur le lymphome de souris, le test du micronoyau chez la souris et le test d'aberrations chromosomiques.

L'association paritaprévir/ritonavir ne s'est pas révélée cancérigène dans une étude de six mois chez des souris transgéniques jusqu'à une exposition (ASC) environ 56 fois et six fois plus élevée que celle notée chez l'humain à la dose recommandée. De même, l'association paritaprévir/ritonavir ne s'est pas révélée cancérigène chez le rat dans une étude de deux ans jusqu'à une exposition (ASC) environ 11 fois et six fois plus élevée que celle relevée chez l'humain à la dose recommandée.

TECHNIVIE est administré avec la ribavirine. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques de la ribavirine pour de plus amples renseignements sur la carcinogenèse et la mutagenèse.

Utilisation avec la ribavirine

La ribavirine s'est révélée génotoxique dans plusieurs épreuves *in vitro* et *in vivo*. La ribavirine ne s'est pas révélée cancérigène dans une étude de six mois chez des souris transgéniques p53 +/- ni dans une étude de carcinogénicité de deux ans chez le rat. Veuillez consulter la monographie de la ribavirine pour de plus amples renseignements.

Fertilité

Ombitasvir

L'ombitasvir n'a eu aucun effet sur la fertilité chez la souris jusqu'à une exposition (ASC) correspondant à environ 26 fois l'exposition notée chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Paritaprévir/ritonavir

L'association paritaprévir/ritonavir n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat jusqu'à une exposition (ASC) correspondant à environ six fois et trois fois l'exposition notée chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Utilisation avec la ribavirine

Dans les études de fertilité chez les animaux mâles, la ribavirine a provoqué une toxicité testiculaire réversible. Veuillez consulter la monographie de la ribavirine pour de plus amples renseignements.

RÉFÉRENCES

1. Agence de la santé publique du Canada. L'hépatite C au Canada : Rapport de surveillance de 2005-2010. Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada; 2011.
2. Wong T, Lee SS. Hepatitis C. A review for primary care physicians. *Can Med Assoc J* 2006 28 Feb;174(5):649-59.
3. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Can J Gastroenterol* 2013 Jan;27(1):e8-12.
4. Andonov A, Chaudhary RK. Genotyping of Canadian hepatitis C virus isolates by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32:2031-4.
5. Murphy DG, Willems B, Delage G, et al. Hepatitis C virus genotypes in patients and blood donors – Quebec. *Can Commun Dis Rep* 1995;21:129-32.
6. Bernier L, Willems B, Delage G, Murphy DG. Identification of numerous hepatitis C virus genotypes in Montreal, Canada. *J Clin Microbiol* 1996;34:2815-8.
7. Chaudhary R, Tepper M, Eisaadany S, Gully PR. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Canada: Results from the LCDC Sentinel Health Unit Surveillance System. *Can J Infect Dis* 1999 Jan;10(1):53-6.
8. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2013. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2013.
9. Remis R. Modélisation de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite C et de ses séquelles au Canada, 2007. Rapport final. Agence de la santé publique du Canada. 2007.
10. Myers RP1, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012 Jun;26(6):359-75.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **TECHNIVIE**^{MC}

Comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TECHNIVIE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre médecin de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur TECHNIVIE sont disponibles.

Mises en garde et précautions impératives

L'évolutivité de l'hépatite B (p. ex., inflammation du foie) peut augmenter pendant un traitement par des antiviraux tels que TECHNIVIE, et parfois entraîner une insuffisance hépatique et la mort (voir la section « Consultez votre médecin avant de... », *Réactivation du virus de l'hépatite B* ci-dessous).

Pourquoi utilise-t-on TECHNIVIE?

- TECHNIVIE est utilisé pour le traitement de l'infection de longue durée par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Il est utilisé pour le traitement de l'infection par un type spécifique de VHC appelé VHC de génotype 4.
- TECHNIVIE est habituellement utilisé avec la ribavirine, mais pas toujours. Veuillez lire les renseignements destinés aux patients sur la ribavirine si votre médecin vous dit que vous devez prendre aussi de la ribavirine.

Comment TECHNIVIE agit-il?

Pris en association avec la ribavirine, TECHNIVIE peut guérir l'infection par le VHC chez la plupart des patients. Le mot guérison signifie ici que le VHC est éliminé de votre sang trois mois après la fin du traitement.

TECHNIVIE contient deux types de médicaments contre le VHC dans chaque comprimé. Ces deux médicaments empêchent le VHC de se multiplier par des mécanismes différents.

La guérison de l'infection par le VHC peut contribuer à diminuer les risques que vous ayez des problèmes liés à cette infection ou que vous en mouriez.

La prise de TECHNIVIE ne vous empêchera pas d'être de nouveau infecté. Consultez votre médecin pour savoir quels moyens prendre pour éviter d'être réinfecté par le VHC.

Puis-je quand même transmettre le VHC à d'autres personnes si je prends TECHNIVIE?

Oui, vous pouvez quand même transmettre le VHC à d'autres personnes pendant que vous prenez TECHNIVIE. Le partage d'aiguilles et les rapports sexuels non protégés sont deux façons dont le VHC peut être transmis à d'autres personnes. Consultez votre médecin pour savoir quels moyens prendre pour éviter de transmettre l'infection par le VHC.

Quels sont les ingrédients de TECHNIVIE?

Comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir

Chaque comprimé contient les médicaments suivants : ombitasvir, paritaprévir et ritonavir.

Ingrédients non médicinaux des comprimés : dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, copovidone, monolaurate de propylèneglycol, stéarylfumarate de sodium, monolaurate de sorbitane, succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E.

Ingrédients non médicinaux de l'enrobage des comprimés : oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol/macrogol, alcool polyvinylique, eau purifiée, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés ne contiennent pas de gluten.

Sous quelles formes se présente TECHNIVIE?

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

Ne prenez pas TECHNIVIE dans les cas suivants :

- Votre médecin vous dit que vous devez aussi prendre de la ribavirine et vous êtes enceinte ou vous voulez le devenir (ou votre partenaire est enceinte ou veut le devenir). La ribavirine peut causer des malformations congénitales chez un bébé à naître ou entraîner sa mort.
- Vous êtes allergique à l'un des médicaments ou des autres ingrédients de TECHNIVIE (voir la section **Quels sont les ingrédients de TECHNIVIE?** pour une liste de tous les médicaments et ingrédients).
- Votre médecin vous a dit que vous aviez subi une perte modérée ou grave de la fonction du foie.

- Vous prenez l'un des médicaments ou substances naturelles suivants :
 - chlorhydrate d'alfuzosine (Xatral[®])
 - astémizole*
 - atorvastatine (Lipitor[®])
 - bosentan (Tracleer[®])
 - carbamazépine (Tegretol[®])
 - cisapride*
 - colchicine pour les patients qui ont certains problèmes de reins ou de foie
 - disopyramide (Rythmodan[®])
 - dronédarone (Multaq[®])
 - médicaments contenant de l'éfavirenz (Sustiva[®], Atripla[®])
 - médicaments contenant de l'ergot, y compris :
 - ergonovine*
 - tartrate d'ergotamine*
 - ergotamine (Bellergal Spacetabs[®])
 - mésylate de dihydroergotamine (Migranal[®])
 - méthylergonovine*
 - médicaments contenant de l'éthinyl estradiol tels que ceux que renferment la plupart des contraceptifs oraux et des anneaux vaginaux utilisés à des fins de contraception
 - étravirine (Intelence[®])
 - acide fusidique (à action générale)*
 - lovastatine
 - lurasidone (Latuda[®])
 - midazolam (administré par voie orale)
 - modafinil (Alertec[®])
 - névirapine (Viramune[®])
 - phénytoïne (Dilantin[®])
 - phénobarbital
 - pimozide (Orap[®])
 - rifampine (Rifadin[®], Rifater[®], Rofact[®])
 - salmétérol (Advair Diskus[®], Serevent Diskus[®])
 - citrate de sildénafil (Revatio[®]) pour un problème pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire
 - simvastatine
 - millepertuis ou herbe de Saint-Jean (*Hypericum perforatum*) ou produits contenant du millepertuis
 - terfénadine*
 - triazolam

*** Médicaments non vendus au Canada.**

Consultez votre médecin avant de prendre TECHNIVIE afin d'utiliser le médicament correctement et d'éviter les effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous utilisez un contraceptif de quelque nature que ce soit ou un médicament contenant de l'éthinyl estradiol. Les contraceptifs oraux contiennent habituellement de l'éthinyl estradiol. Toutefois, certains n'en contiennent pas. Vous ne devez pas utiliser de médicaments contenant de l'éthinyl estradiol lorsque vous prenez TECHNIVIE. Votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre ces médicaments ou de passer à une autre méthode de contraception pendant votre traitement par TECHNIVIE.
- Si vous avez une autre maladie, quelle qu'elle soit.
- Si vous avez reçu une greffe de rein et (ou) de foie.
 - Vous ne devez pas prendre TECHNIVIE si vous prenez de l'évérolimus. La dose d'évérolimus ne peut être ajustée pour maintenir une concentration adéquate de ce médicament lorsqu'il est administré en même temps que TECHNIVIE.
 - Si vous prenez du tacrolimus ou du sirolimus, vous devez consulter votre médecin afin de discuter des risques et des bienfaits associés à la prise de TECHNIVIE en même temps que ce médicament.
 - des effets indésirables graves et potentiellement mortels se sont produits pendant le traitement par TECHNIVIE en même temps que le tacrolimus ou le sirolimus;
 - votre médecin pourrait demander des analyses sanguines pour vérifier la concentration de tacrolimus ou de sirolimus dans votre sang au début et pendant le traitement par TECHNIVIE.
 - Parlez à votre médecin si vous prenez de la cyclosporine en raison de votre greffe. Les concentrations de ce médicament peuvent changer s'il est pris en même temps que TECHNIVIE. Votre médecin décidera de la quantité de cyclosporine que vous devez prendre :
 - avec TECHNIVIE;
 - lorsque vous aurez terminé le traitement par TECHNIVIE;
 - si vous devez cesser de prendre TECHNIVIE pour quelque raison que ce soit.
- Si vous avez des problèmes de foie autres qu'une infection par le VHC.
- Si vous souffrez également d'une infection par le VIH.

- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si TECHNIVIE passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous prendrez TECHNIVIE ou si vous allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux.

Réactivation du virus de l'hépatite B

La prise d'un médicament antiviral comme TECHNIVIE peut augmenter l'évolutivité de l'hépatite B, ce qui pourrait entraîner des problèmes de foie comme une insuffisance hépatique ou la mort. Communiquez avec votre médecin si :

- vous n'avez jamais subi de dépistage de l'hépatite B;
- vous savez que vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B;
- vous avez déjà été infecté par le virus de l'hépatite B.

Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines :

- avant le traitement de l'hépatite C;
- pour déterminer la quantité de virus de l'hépatite B dans votre sang;
- et il pourrait prescrire un traitement contre l'hépatite B.

Grossesse et contraception

- Les femmes doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de commencer le traitement par TECHNIVIE en association avec la ribavirine, tous les mois durant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement.
- Les femmes qui suivent un traitement par TECHNIVIE en association avec la ribavirine, ou dont le partenaire suit un tel traitement, ne doivent pas devenir enceintes durant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement.
- Vous et votre partenaire devez utiliser deux moyens de contraception durant le traitement par TECHNIVIE en association avec la ribavirine et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement.
- Demandez à votre médecin quelles formes de contraception peuvent être utilisées durant cette période.
- Si vous êtes une femme qui suit un traitement par TECHNIVIE en association avec la ribavirine, ou dont le partenaire suit un tel traitement, et devenez enceinte durant le traitement ou dans les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments, informez-en immédiatement votre médecin.

Autres mises en garde

TECHNIVIE peut entraîner de graves problèmes de foie, en particulier chez les personnes qui présentent une cirrhose de stade avancé (cicatrisation du foie). Ces graves problèmes de foie peuvent nécessiter une greffe du foie ou entraîner la mort.

Des augmentations des valeurs obtenues aux examens de la fonction hépatique ont été observées chez des sujets qui prenaient TECHNIVIE dans le cadre d'études. Communiquez sans délai avec votre médecin si vous avez des symptômes comme ceux qui sont énumérés ci-dessous, étant donné qu'ils pourraient indiquer que vous avez un problème de foie grave :

- perte d'appétit (ne pas avoir envie de manger)
- maux d'estomac
- gonflement de la région de l'estomac
- nausées (mal de coeur)
- vomissements
- fatigue ou faiblesse
- jaunissement des yeux et de la peau
- confusion
- urines foncées et selles pâles

On ne sait pas si la prise de TECHNIVIE est sûre et efficace chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Votre médecin pourrait procéder à des analyses sanguines avant de commencer votre traitement et durant celui-ci. Ces analyses sanguines ont pour but de vérifier si le traitement fonctionne pour vous.

Informez votre médecin de tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce que vous prenez. Informez également votre médecin si vous cessez de prendre l'un de ces produits ou si vous commencez à en prendre d'autres.

Ne prenez pas TECHNIVIE en même temps que les médicaments suivants :

- autres médicaments contenant du ritonavir (Norvir[®], Kaletra[®]). L'atazanavir et le darunavir doivent être pris sans ritonavir lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec TECHNIVIE.
- amiodarone (Cordarone[®])
- alfentanil
- évérolimus (Affinitor[®], Affinitor[®] Disperz)
- fentanyl (Abstral[®], Duragesic[®])
- flécaïnide
- lidocaïne (à action générale)

- propafénone (Rythmol[®])
- quétiapine (Seroquel[®])
- quinidine
- rilpivirine (Edurant[®], Complera[®])
- sirolimus (Rapamune[®])

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TECHNIVIE :

- alprazolam (Xanax[®])
- amlodipine (Norvasc[®])
- atazanavir (Reyataz[®])
- atorvastatine (Lipitor[®])
- candésartan (Atacand[®]/Atacand[®] Plus)
- carisoprodol*
- cyclobenzaprine
- cyclosporine (Neoral[®], Sandimmune[®])
- darunavir (Prezista[®])
- diazépam (Valium[®])
- digoxine (Lanoxin[®])
- diltiazem (Cardizem[®] CD)
- fluticasone (Advair[®], Flonase[®], Flovent Diskus[®], Flovent HFA[®])
- fluvastatine (Lescol[®])
- furosémide (Lasix[®])
- hydrocodone (Hycodan[®], Novahistex[®], Novahistine[®], Tussionex[®])
- itraconazole (Sporanox[®])
- kétoconazole (Nizoral[®])
- losartan (Cozaar[®]/Hyzaar[®])
- nifédipine (Adalat[®] XL)
- oméprazole (Losec[®])
- pitavastatine*
- posaconazole (Posanol[®])
- pravastatine (Pravachol[®])
- rosuvastatine (Crestor[®])
- tacrolimus (Prograf[®])
- valsartan (Diovan[®]/Diovan[®] HCT)
- vérapamil (Isoptin[®] SR)
- voriconazole (Vfend[®])
- warfarine (Coumadin[®]) ou les autres médicaments semblables appelés antagonistes de la vitamine K

*** Médicaments non vendus au Canada.**

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas certain que vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessus.

Conservez une liste de tous les médicaments que vous prenez. Présentez-la à votre médecin et à votre pharmacien lorsque vous recevez un nouveau médicament ou cessez d'en prendre un.

Si vous avez modifié la dose ou cessé de prendre l'un de vos autres médicaments durant le traitement par TECHNIVIE, demandez à votre professionnel de la santé s'il convient de modifier à nouveau la dose ou de recommencer à prendre ce médicament une fois que le traitement par TECHNIVIE est terminé.

Comment prendre TECHNIVIE?

- Prenez TECHNIVIE en suivant exactement les directives de votre médecin. Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas de prendre ce traitement sauf sur avis de votre médecin.
- Prenez TECHNIVIE avec de la nourriture à peu près à la même heure chaque jour. Le type d'aliments n'a pas d'importance.
- Avalez les comprimés TECHNIVIE entiers, avec de l'eau ou un autre liquide au besoin.
- Ne pas croquer, briser en morceaux, ni broyer les comprimés TECHNIVIE.

Dose habituelle chez l'adulte

- Chaque jour, le matin, prenez deux comprimés TECHNIVIE.
- Le traitement par TECHNIVIE dure 12 semaines.
- Si votre médecin vous a également prescrit de la ribavirine, il vous donnera des directives sur la dose et la manière de la prendre.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de TECHNIVIE, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose de TECHNIVIE et qu'il s'est écoulé :
 - moins de 12 heures depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement TECHNIVIE, prenez la dose oubliée avec de la nourriture aussitôt que possible. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
 - plus de 12 heures depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement TECHNIVIE, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure

habituelle, avec de la nourriture.

- Ne prenez jamais deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TECHNIVIE?

Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section **Autres mises en garde**.

Effets secondaires courants de TECHNIVIE lorsqu'il est pris avec la ribavirine :

- maux de tête
- démangeaisons
- fatigue ou faiblesse
- troubles du sommeil
- trop grande quantité dans le sang d'une substance normale appelée bilirubine, qui pourrait causer le jaunissement de votre peau et de vos yeux

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, dites-le à votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Érythème polymorphe : éruptions cutanées et boursouffures de la peau graves ou potentiellement mortelles			✓
Réactions allergiques graves : difficulté à respirer ou à avaler; étourdissements ou sensation de tête légère pouvant être attribuables à une baisse de la tension artérielle; enflure du visage, de la bouche, des lèvres, de la langue ou de la gorge; démangeaisons graves de la peau, s'accompagnant de rougeurs ou de bosses sur la			✓

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de [MedEffet^{MD}](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) (à l'adresse www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables), à l'adresse www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre médecin. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Garder entre 2 et 30 °C. Craint l'humidité.

Garder TECHNIVIE hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TECHNIVIE :

- Communiquez avec votre médecin.
- Lisez la plus récente version de la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site [Web de Santé Canada](http://www.canada.ca/fr/sante-canada) (www.canada.ca/fr/sante-canada), sur le site du fabricant (abbvie.ca), ou encore, en

composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 22 février 2018.

Abstral, Adalat XL, Advair, Advair Diskus, Affinitor, Affinitor Disperz, Alertec, Atacand, Atacand Plus, Atripla, Bellergal Spacetabs, Cardizem CD, Complera, Cordarone, Coumadin, Cozaar, Crestor, Dilantin, Diovan, Diovan HCT, Duragesic, Edurant, Flonase, Flovent Diskus, Flovent HFA, Hycodan, Hyzaar, Intelence, Isoptin SR, Lanoxin, Lasix, Latuda, Lescol, Lipitor, Losec, Migranal, Multaq, Neoral, Nizoral, Norvasc, Novahistex, Novahistine, Orap, Posanol, Pravachol, Prezista, Prograf, Rapamune, Revatio, Reyataz, Rifadin, Rifater, Rofact, Rythmodan, Rythmol, Sandimmune, Serevent Diskus, Seroquel, Sporanox, Sustiva, Tegretol, Tracleer, Tussionex, Valium, Vfend, Viramune, Xanax, Xatral sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés à AbbVie et n'appuient ni l'entreprise ni ses produits.