

MONOGRAPHIE
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrHOLKIRA[®] PAK

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

et

dasabuvir (sous forme de dasabuvir sodique monohydraté)
Comprimés enrobés (250 mg)

Antiviral

Date de rédaction :
22 décembre 2014

Date de la révision précédente :
10 août 2017

Date de révision :
22 février 2018

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

Numéro de contrôle : 211536

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
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	43
SURDOSAGE	46
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	46
CONSERVATION ET STABILITÉ	52
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	52
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	53

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....54

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	54
ÉTUDES CLINIQUES	58
MICROBIOLOGIE.....	77
RÉFÉRENCES	86

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS87

PrHOLKIRA PAK

ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir

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 Comprimés enrobés (dasabuvir) : 250 mg (sous forme de dasabuvir sodique monohydraté)	Aucun Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

HOLKIRA PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, y compris les patients qui présentent une cirrhose compensée :

- en association avec la ribavirine chez les patients présentant une infection de sous-type 1a, qu'ils soient ou non atteints de cirrhose;
- sans ribavirine chez les patients présentant une infection de sous-type 1b, qu'ils soient ou non atteints de cirrhose.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Au cours des études cliniques de phase III, 8,5 % des patients (174/2053) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 :

L'efficacité et l'innocuité d'HOLKIRA PAK ont été établies chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

Receveurs d'une greffe de foie :

L'efficacité et l'innocuité d'HOLKIRA PAK administré en concomitance avec la ribavirine ont été établies chez des receveurs d'une greffe de foie ayant une fonction hépatique normale et un score de fibrose Metavir ≤ 2 , quel que soit le sous-type du génotype 1 du VHC en cause (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK (ombitasvir, paritaprévir, ritonavir et dasabuvir), 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., épidermolyse nécrosante toxique ou syndrome de Stevens-Johnson).
- Si HOLKIRA PAK 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 pour obtenir une liste des contre-indications s'appliquant à 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**).
- HOLKIRA PAK est contre-indiqué chez les 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 HOLKIRA PAK :
 - médicaments pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves et qui sont des substrats sensibles de l'isoenzyme CYP3A du cytochrome P450;
 - médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de la CYP2C8, et qui peuvent ainsi augmenter les concentrations plasmatiques du dasabuvir;
 - médicaments qui sont des inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A, et qui peuvent ainsi abaisser considérablement les concentrations plasmatiques du paritaprévir, de l'ombitasvir et du dasabuvir;
 - médicaments qui sont des inducteurs puissants de la CYP2C8, et qui peuvent ainsi abaisser considérablement les concentrations plasmatiques du dasabuvir.

Tableau 1. Médicaments qui sont contre-indiqués avec HOLKIRA PAK

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
Antihistaminiques	astémizole, terfénadine*
Hypolipidémiant	gemfibrozil
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

Classe de médicaments	Nom du médicament
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)
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 HOLKIRA PAK, 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

Si HOLKIRA PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) est administré avec la ribavirine, les mises en garde et précautions relatives à la ribavirine s'appliquent aussi à ce traitement d'association (voir la monographie de la ribavirine).

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

L'administration d'HOLKIRA PAK en concomitance avec d'autres antiviraux à action directe contre le VHC n'a pas été étudiée et ne peut par conséquent être recommandée.

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

La reprise du traitement chez des patients antérieurement traités par HOLKIRA PAK 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 lorsqu'HOLKIRA PAK était administré en concomitance avec des traitements contenant de l'éfavirenz ou de l'éthinyl estradiol; par conséquent, l'administration de ces médicaments est contre-indiquée durant le traitement par HOLKIRA PAK (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5**). Lorsqu'HOLKIRA PAK est administré 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 HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK. 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 HOLKIRA PAK; 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 HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK 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'HOLKIRA PAK et de rilpivirine, un substrat de la CYP3A4, a augmenté significativement, de 243 %, l'exposition à la rilpivirine. L'administration concomitante d'HOLKIRA PAK 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, des substrats de la CYP3A4, sont contre-indiquées avec HOLKIRA PAK (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5**). Dans le cas des patients recevant de la fluvastatine, utiliser la plus faible dose ou passer à une faible dose de pravastatine ou de rosuvastatine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5 et Tableau 7**).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc

HOLKIRA PAK a été associé à un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration. À des concentrations plasmatiques thérapeutiques, la différence moyenne maximale dans l'intervalle QTc par rapport au placebo s'est révélée être < 5 ms, la limite supérieure de l'IC à 95 % étant < 10 ms (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets sur l'électrocardiogramme**).

La prudence s'impose lorsque des médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont administrés en concomitance avec HOLKIRA PAK (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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 HOLKIRA PAK 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.

HOLKIRA PAK est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à grave (classes B et C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Insuffisance hépatique, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

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 chez les patients qui manifestent des signes de décompensation hépatique.

Élévations du taux d'ALT

Au cours des études cliniques sur HOLKIRA PAK administré 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 patientes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinyl estradiol tels que des contraceptifs oraux combinés 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 du traitement par HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine.

Il faut mettre fin aux traitements par des médicaments contenant de l'éthinyl estradiol avant l'instauration du traitement par HOLKIRA PAK (voir CONTRE-INDICATIONS). D'autres agents ou méthodes de contraception (p. ex., contraceptifs contenant seulement des progestatifs ou méthodes non hormonales) sont recommandés au cours du traitement par HOLKIRA PAK. Les médicaments contenant de l'éthinyl estradiol peuvent être réintroduits environ deux semaines après la fin du traitement par HOLKIRA PAK.

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), la prudence est de mise en cas d'administration concomitante avec HOLKIRA PAK.

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. Il faut arrêter le traitement par HOLKIRA PAK 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).

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).

Fonction rénale

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

HOLKIRA PAK n'a pas été étudié chez les patients sous dialyse. Pour les patients qui ont besoin de prendre de 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 d'HOLKIRA PAK sur la fertilité humaine.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études des composants d'HOLKIRA PAK 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 lorsqu'HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK 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 5**. 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

HOLKIRA PAK avec ribavirine

Des effets tératogènes et (ou) embryocides importants ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine; par conséquent, la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les hommes dont la partenaire est enceinte (voir **CONTRE-INDICATIONS** et la monographie de la ribavirine).

HOLKIRA PAK

Aucune étude n'a été réalisée sur HOLKIRA PAK 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) ou sur le dasabuvir. Dans le cas du paritaprévir/ritonavir, les doses maximales évaluées ont produit des expositions équivalentes à 98 fois (souris) ou à 8 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. Dans le cas du dasabuvir, la dose maximale évaluée a produit des expositions équivalentes à 24 fois (rat) ou à 6 fois (lapin) l'exposition chez les humains à la dose clinique recommandée.

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

Femmes qui allaitent

On ignore si le paritaprévir/ritonavir, l'ombitasvir ou le dasabuvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Le paritaprévir et son produit d'hydrolyse, M13, ainsi que l'ombitasvir et le dasabuvir 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 HOLKIRA PAK. 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 d'HOLKIRA PAK chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique d'HOLKIRA PAK n'est nécessaire chez les patients âgés. Au cours des études cliniques de phase III, 8,5 % des patients (174/2053) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, et l'expérience clinique rapportée par ailleurs n'a révélé aucune différence de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Co-infection par le VHC et le VHB

L'innocuité et l'efficacité d'HOLKIRA PAK 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

Le ritonavir contenu dans HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK devrait également recevoir un traitement antirétroviral inhibiteur visant à obtenir une suppression virologique pour réduire le risque de pharmacorésistance aux inhibiteurs de la protéase du VIH-1.

HOLKIRA PAK est contre-indiqué avec les traitements contenant de l'éfavirenz (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5**).

Autres génotypes du VHC

L'innocuité et l'efficacité d'HOLKIRA PAK n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC d'un autre génotype que le génotype 1.

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

L'efficacité d'HOLKIRA PAK 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

Chez les patients atteints de cirrhose : 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 chez les patients qui manifestent des signes de décompensation hépatique.

Consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**, pour obtenir de plus amples renseignements.

L'élimination du VHC peut entraîner une augmentation de la réplication du VHB chez les patients co-infectés le VHC et 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

Le résumé de l'innocuité est basé sur les données groupées tirées des études cliniques de phase II et de phase III menées chez plus de 2600 patients qui ont reçu HOLKIRA PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) avec ou sans ribavirine.

Chez les patients recevant HOLKIRA PAK 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 la fatigue, les céphalées, les nausées, le prurit et l'insomnie. La proportion de patients ayant cessé définitivement le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament a été de 0,8 % (17/2044). Par ailleurs, 0,5 % des patients (11/2044) ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament. Enfin, la dose de ribavirine a été réduite chez 3,5 % des patients (72/2044) en raison d'effets indésirables liés au médicament.

Le profil d'innocuité d'HOLKIRA PAK et de la ribavirine chez les patients atteints de cirrhose était semblable à celui des patients qui ne souffraient pas de cirrhose.

Chez les patients qui ont reçu HOLKIRA PAK 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 la fatigue et les céphalées. Aucun patient n'a cessé définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable lié au médicament et aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable lié au médicament.

Chez les patients infectés par le sous-type 1b présentant une cirrhose compensée qui ont reçu HOLKIRA PAK sans ribavirine, l'effet indésirable apparu en cours de traitement le plus fréquemment rapporté (chez plus de 10 % des patients) et considéré comme lié au médicament à l'étude par les investigateurs des centres a été la fatigue. Un patient (2 %) a manifesté un effet indésirable grave. Un patient (2 %) a interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable lié au médicament et aucun patient n'a cessé définitivement le traitement en raison d'effets indésirables. Des hausses de la bilirubine totale de grade 2, par rapport aux valeurs initiales, ont été notées chez 12 des 60 patients (20 %).

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.

Le **Tableau 2** présente les effets indésirables du médicament (grades 2 à 4) observés chez $\geq 3\%$ des patients au cours des études de phase III.

La gravité de la majorité des effets indésirables notés dans les études de phase III était de grade 1. Le profil d'innocuité d'HOLKIRA PAK administré en association avec la ribavirine concordait avec le profil d'innocuité connu de la ribavirine.

Tableau 2. Présentation côte à côte des taux d'effets indésirables (grades 2 à 4) observés chez $\geq 3\%$ des patients au cours des études de phase III*

Effet indésirable	SAPPHIRE I et II (patients exempts de cirrhose)		PEARL II, III et IV (patients exempts de cirrhose)		TURQUOISE II (patients atteints de cirrhose)	TURQUOISE III (patients atteints de cirrhose)
	HOLKIRA PAK + RBV** 12 semaines N = 770 n (%)	Placebo 12 semaines N = 255 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 semaines N = 401 n (%)	HOLKIRA PAK 12 semaines N = 509 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 ou 24 semaines N = 380 n (%)	HOLKIRA PAK 12 semaines N = 60 n (%)
Fatigue	29 (3,8)	4 (1,6)	26 (6,5)	22 (4,3)	15 (3,9)	4 (6,7)
Nausées	26 (3,4)	2 (0,8)	2 (0,5)	2 (0,4)	8 (2,1)	0
Asthénie	22 (2,9)	3 (1,2)	6 (1,5)	1 (0,2)	12 (3,2)	0
Céphalées	35 (4,5)	6 (2,3)	10 (2,5)	12 (2,4)	12 (3,2)	3 (5,0)

* 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.

** RBV = ribavirine

Patients co-infectés par le VHC et le VIH-1

Le profil d'innocuité global d'HOLKIRA PAK chez les patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 était semblable à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VHC de génotype 1. Des élévations transitoires du taux de bilirubine totale (principalement de la bilirubine libre) à plus de 3 fois la LSN se sont produites chez 17 patients sur 63 (27,0 %); 15 de ces patients recevaient de l'atazanavir. Aucun des patients atteints d'hyperbilirubinémie n'a présenté d'élévation concomitante du taux des aminotransférases.

Receveurs d'une greffe de foie

Le type d'effets indésirables observés chez les receveurs d'une greffe de foie infectés par le VHC de génotype 1 qui étaient traités par HOLKIRA PAK et la ribavirine (en plus de leurs immunosuppresseurs) était semblable à celui des patients traités par HOLKIRA PAK et la ribavirine dans le cadre des études cliniques de phase III; toutefois, certains effets ont été plus fréquents. Les effets indésirables survenus chez plus de 20 % des patients ayant subi une greffe de foie comprennent la fatigue, 50,0 % (17/34), la céphalée, 44,1 % (15/34), la toux, 32,4 % (11/32), la diarrhée, 26,5 % (9/34), l'insomnie, 26,5 % (9/34), l'asthénie, 23,5 % (8/34), la nausée, 23,5 % (8/34), l'anémie, 20,6 % (7/34), les spasmes musculaires, 20,6 % (7/34) et les éruptions cutanées, 20,6 % (7/34). Dix patients (29,4 %) ont présenté au moins une valeur de taux d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL après le début de l'étude. Dix des 34 patients (29,4 %) ont vu leur dose modifiée en raison d'une baisse du taux d'hémoglobine, et le traitement par la ribavirine a été interrompu chez un des 34 patients (2,9 %). La modification de la dose de ribavirine n'a pas eu d'incidence sur les taux de RVS. Cinq patients, qui avaient tous amorcé leur traitement par la ribavirine à une dose de 1000 à 1200 mg par jour, ont dû recevoir de l'érythropoïétine. Aucun patient n'a reçu de transfusion sanguine.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 3 %)

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 3 % des patients au cours des études de phase III sont énumérés ci-dessous par système organique (**Tableau 3**).

Tableau 3. Effets indésirables (grades 2 – 4) observés chez < 3 % des patients au cours des études de phase III

Système organique	Effets indésirables
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	anémie, leucopénie, neutropénie
Troubles cardiaques :	extrasystoles, palpitations, tachycardie sinusale, tachycardie, extrasystoles ventriculaires
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	acouphène
Troubles endocriniens :	goitre, hypothyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne
Troubles oculaires :	blépharite : kératite ulcéreuse, déficience visuelle
Troubles gastro-intestinaux :	gêne abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, gêne ano-rectale, constipation, caries dentaires, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, selles fréquentes, trouble gastro-intestinal, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, hyperchlorhydrie, ulcération des lèvres, pancréatite, haut-le-cœur, vomissements

Système organique	Effets indésirables
Troubles généraux et affections au point d'administration :	gêne thoracique, frissons, énergie accrue, diminution de la tolérance à l'effort, faim, inflammation, symptômes pseudogrippaux, irritabilité, malaise, œdème périphérique, douleur, amélioration d'une affection préexistante, goût du produit anormal, pyrexie, enflure
Troubles hépatobiliaires :	hyperbilirubinémie, ictère
Troubles du système immunitaire :	Allergies saisonnières
Infections et infestations :	abcès, bronchite, cellulite, infection de l'oreille, gastro-entérite, infection gingivale, infection à herpès simplex, infection des voies respiratoires inférieures, rhinopharyngite, herpès buccal, sinusite, infection de la peau, infection des voies respiratoires supérieures, abcès dentaire
Investigations :	augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux sérique de bilirubine, augmentation du taux sérique de bilirubine non conjuguée, irritabilité, malaise, électrocardiogramme anormal, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre de réticulocytes, augmentation du taux des transaminases, diminution du poids, diminution du nombre de globules blancs
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	baisse de l'appétit, diabète sucré, goutte, hyperphosphatémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, augmentation de l'appétit, acidose lactique
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	arthralgie, arthrite, masse axillaire, dorsalgie, douleurs osseuses, bursite, spasmes musculaires, douleurs thoraciques musculosquelettiques, raideur musculosquelettique, myalgie, douleurs cervicales, douleurs aux extrémités, sensation de lourdeur, tendinite
Troubles du système nerveux :	ataxie, accident vasculaire cérébral, troubles de l'attention, étourdissements, dysgueusie, hyperesthésie, tremblements intentionnels, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, névralgie, paresthésie, présyncope, syndrome des jambes sans repos, somnolence, syncope, céphalées de tension, tremblements
Troubles psychiatriques :	rêves inhabituels, labilité émotionnelle, agitation, colère, anxiété, trouble anxieux, humeur dépressive, dépression, trouble émotionnel, humeur euphorique, insomnie, baisse de la libido, altération de l'état mental, altération de l'humeur, sautes d'humeur, nervosité, cauchemars, troubles du sommeil, idées suicidaires, tendance à pleurer, insomnie terminale
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	aménorrhée, ménorragie, métrorragie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	insuffisance respiratoire aiguë, maladie pulmonaire obstructive chronique, toux, dyspnée, dyspnée à l'effort, hypoxie, dépression respiratoire, syndrome de l'apnée du sommeil

Système organique	Effets indésirables
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	alopécie, cloques, sueurs froides, pellicules, sécheresse cutanée, érythème, sueurs nocturnes, photodermatose, réaction de photosensibilité, prurit, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, odeur anormale de la peau, réaction cutanée
Troubles vasculaires :	bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension

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**. Ces données sont présentées côte à côte par souci de simplicité; il est déconseillé de procéder à des comparaisons directes d'études dont la méthodologie diffère.

Tableau 4. Anomalies de certains résultats d'examens de laboratoire d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) apparues en cours de traitement

Paramètres de laboratoire	SAPPHIRE I et II (patients exempts de cirrhose)		PEARL II, III et IV (patients exempts de cirrhose)		TURQUOISE II (patients atteints de cirrhose)	TURQUOISE III (patients atteints de cirrhose)
	HOLKIRA PAK + RBV 12 semaines N = 770 n (%)	Placebo 12 semaines N = 255 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 semaines N = 401 n (%)	HOLKIRA PAK 12 semaines N = 509 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 ou 24 semaines N = 380 n (%)	HOLKIRA PAK 12 semaines N = 60 n (%)
ALT						
> 5 - 20 × LSN* (grade 3)	6/765 (0,8 %)	10/254 (3,9 %)	3/401 (0,7 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)	1/60 (1,7 %)
> 20 × LSN (grade 4)	3/765 (0,4 %)	0	0	0	2/380 (0,5 %)	0
Hémoglobine						
< 10 - 8 g/dL (grade 2)	41/765 (5,4 %)	0	23/401 (5,7 %)	0	30/380 (7,9 %)	1/60 (1,7 %)
< 8 - 6,5 g/dL (grade 3)	1/765 (0,1 %)	0	2/401 (0,5 %)	0	3/380 (0,8 %)	0
< 6,5 g/dL (grade 4)	0	0	0	0	1/380 (0,3 %)	0
Bilirubine totale						
> 3 - 10 × LSN (grade 3)	19/765 (2,5 %)	0	23/401 (5,7 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)	0
> 10 × LSN (grade 4)	1/765 (0,1 %)	0	0	0	0	0

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

ALT : alanine aminotransférase; RBV : ribavirine

Élévations du taux sérique d'ALT

Au cours des études cliniques sur HOLKIRA PAK 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 (voir **CONTRE-INDICATIONS**). 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. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévation du taux d'ALT. 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 HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK. 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

Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'HOLKIRA PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) sur les médicaments administrés en concomitance

Le ritonavir est un puissant inhibiteur de la CYP3A. L'administration concomitante d'HOLKIRA PAK et de médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP3A peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Les médicaments dont la clairance dépend en grande partie de la CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets graves sont contre-indiqués (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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, le ritonavir et le dasabuvir sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante d'HOLKIRA PAK et de médicaments qui sont des substrats de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OATP2B1 ou de la BCRP peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces substrats pouvant nécessiter un ajustement de la dose et (ou) une surveillance clinique.

Bien que le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir inhibent la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro*, seule une légère hausse de l'exposition à la digoxine, un substrat de la P-gp, a été observée lorsque celle-ci est administrée avec HOLKIRA PAK. La surveillance des concentrations plasmatiques des médicaments sensibles aux changements de l'activité intestinale de la P-gp est recommandée.

L'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir sont des inhibiteurs de l'UGT1A1. On s'attend à ce que l'administration concomitante d'HOLKIRA PAK et de médicaments principalement métabolisés par l'UGT1A1 entraîne une hausse des concentrations plasmatiques de tels médicaments; envisager la surveillance clinique des médicaments ayant un faible indice thérapeutique (c.-à-d., lévothyroxine). Veuillez également consulter le **Tableau 7** pour des conseils spécifiques sur le raltégravir et la buprénorphine, qui ont fait l'objet d'une évaluation dans des études d'interactions médicamenteuses.

L'administration concomitante d'HOLKIRA PAK et de médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP2C19 (p. ex., oméprazole) peut entraîner une diminution de l'exposition à ces médicaments. Une surveillance clinique et (ou) une augmentation de la dose pourraient être nécessaires pour les substrats de la CYP2C19 lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec HOLKIRA PAK.

HOLKIRA PAK n'a pas modifié l'exposition à la warfarine, un substrat de l'isoenzyme CYP2C9, ou à la duloxétine, un substrat des isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les substrats des isoenzymes CYP2C9, CYP2D6 ou CYP1A2 lorsque ceux-ci sont administrés avec HOLKIRA PAK.

L'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir n'inhibent pas le transporteur d'anions organiques OAT1 *in vivo*, comme en témoigne l'absence d'interactions avec le ténofovir (un substrat de l'OAT1). Des études *in vitro* montrent que l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir n'inhibent pas 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, on ne s'attend pas à ce qu'HOLKIRA PAK ait des effets sur les médicaments qui sont principalement excrétés par voie rénale par l'intermédiaire de ces transporteurs.

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

La prudence s'impose lorsque des médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont administrés en concomitance avec HOLKIRA PAK.

Une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée lorsqu'HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK.

Effets potentiels des médicaments administrés en concomitance sur HOLKIRA PAK

Le paritaprévir et le ritonavir sont principalement métabolisés par la CYP3A, et le dasabuvir est principalement métabolisé par la CYP2C8.

Les inhibiteurs puissants de la CYP3A peuvent augmenter significativement l'exposition au paritaprévir et au ritonavir lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec HOLKIRA PAK. Les médicaments qui inhibent puissamment la CYP2C8 peuvent augmenter significativement les concentrations plasmatiques de dasabuvir; l'administration concomitante d'HOLKIRA PAK et du triméthoprime, un faible inhibiteur de la CYP2C8, n'a pas entraîné d'effet notable sur l'exposition au dasabuvir.

On s'attend à ce que les médicaments qui induisent la CYP3A entraînent une baisse significative des concentrations plasmatiques du dasabuvir, du paritaprévir, de l'ombitasvir et du ritonavir et une réduction de leurs effets thérapeutiques. On s'attend à ce que les médicaments qui induisent la CYP2C8 entraînent une baisse significative des concentrations plasmatiques du dasabuvir et une réduction de ses effets thérapeutiques. Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la CYP2C8 ou de puissants inducteurs de la CYP3A ou de la CYP2C8 sont contre-indiqués avec HOLKIRA PAK (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Le paritaprévir, le dasabuvir, le ritonavir et l'ombitasvir sont des substrats de la P-gp. Le paritaprévir et le dasabuvir sont des substrats de la BCRP. Le paritaprévir est un substrat 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 significativement l'exposition aux différents composants d'HOLKIRA PAK.

Le paritaprévir est un substrat de la CYP3A et de protéines de transport. La prudence est recommandée si HOLKIRA PAK 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 avec HOLKIRA PAK

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

Tableau 5. Médicaments contre-indiqués avec HOLKIRA PAK

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.
ANTICONVULSIVANTS		
carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital	Induction de la CYP3A4 par la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir, au dasabuvir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique d'HOLKIRA PAK.
ANTIGOUTTEUX		
colchicine	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et (ou) hépatique en raison du risque de réactions graves et (ou) potentiellement mortelles. Pour des recommandations relatives aux patients ayant des fonctions rénale et hépatique normales, voir le Tableau 7 .
ANTIHISTAMINIQUES		
astémizole, terfénadine*	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'arythmie cardiaque.
ANTIHYPERLIPIDÉMIANTS		
gemfibrozil	L'inhibition de la CYP2C8 par le gemfibrozil.	Risque accru d'allongement de l'intervalle QT en raison de l'augmentation par un facteur de 10 de l'ASC du dasabuvir.
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
rifampine	Induction de la CYP3A4/CYP2C8 par la rifampine	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir, au dasabuvir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique d'HOLKIRA PAK.

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
ANTIPSYCHOTIQUES		
lurasidone	Inhibition de la CYP3A par le ritonavir	Risque de réactions graves et (ou) potentiellement mortelles.
BENZODIAZÉPINES		
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.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
bosentan	Induction de la CYP3A4 par le bosentan	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir, au dasabuvir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique d'HOLKIRA PAK.
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		
millepertuis (herbe de Saint-Jean ou <i>Hypericum perforatum</i>)	Induction de la CYP3A4 par le millepertuis	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir, au dasabuvir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique d'HOLKIRA PAK.
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)		
Traitements contenant de l'éfavirenz, comme Atripla		L'administration concomitante de traitements à base d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (Atripla) avec le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir a été mal tolérée et a entraîné des hausses du taux des enzymes hépatiques et l'abandon précoce de l'étude.
névirapine, étravirine	Induction de la CYP3A4 par la névirapine ou l'étravirine	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique d'HOLKIRA PAK.

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
PRODUITS HORMONAUX		
Médicaments contenant de l'éthinyl estradiol (contraceptifs oraux combinés, anneaux vaginaux contraceptifs, timbre contraceptif).	Peut-être attribuable à 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, atorvastatine	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 PHOSPHODIESTÉRASE 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 d'effets indésirables associés au sildénafil tels que les troubles visuels, l'hypotension, le priapisme et la syncope.
AUTRE		
modafinil	Induction de la CYP3A4 par le modafinil	L'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir, au dasabuvir et au ritonavir peut diminuer, ce qui pourrait entraîner une perte de l'activité thérapeutique d'HOLKIRA PAK.

* Médicaments non vendus au Canada

Médicaments qui ne devraient pas être administrés en concomitance avec HOLKIRA PAK

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

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

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'arythmies cardiaques. Les médecins qui envisagent un traitement d'association par HOLKIRA PAK et l'amiodarone devraient consulter la monographie de l'amiodarone, soupeser minutieusement les bienfaits potentiels et les risques d'un tel traitement et surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables de 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)		
darunavir/ritonavir	Inconnu	Risque de réduction de l'activité thérapeutique d'HOLKIRA PAK. Pour l'administration d'HOLKIRA PAK en concomitance avec le darunavir sans ritonavir additionnel, voir le Tableau 7 .
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 et le lopinavir/ritonavir	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'augmentation de l'exposition au paritaprèvir. Pour l'administration d'HOLKIRA PAK en concomitance avec l'atazanavir ou le darunavir sans ritonavir additionnel, veuillez consulter le Tableau 7 .

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
IMMUNOSUPPRESSEURS		
sirolimus	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	<p>Éviter l'utilisation concomitante du sirolimus et d'HOLKIRA PAK sauf si les bienfaits l'emportent sur les risques. Si le sirolimus et HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK, 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 HOLKIRA PAK (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p> <p>Cinq jours après la fin du traitement par HOLKIRA PAK, 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 d'HOLKIRA PAK.</p>
évérolimus	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	<p>Ne devrait pas être administré en concomitance avec HOLKIRA PAK, 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.</p>

Classe de médicaments : Médicaments particuliers	Mode d'interaction	Commentaires cliniques
tacrolimus	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	<p>Des effets indésirables graves et (ou) potentiellement mortels ont été observés lorsqu'HOLKIRA PAK est administré en concomitance avec le tacrolimus à action générale. Éviter l'emploi concomitant de tacrolimus et de HOLKIRA PAK à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques.</p> <p>Si le tacrolimus et HOLKIRA PAK sont utilisés en concomitance, le tacrolimus ne devrait pas être administré le jour où est amorcé le traitement par HOLKIRA PAK. Il faut reprendre l'administration du tacrolimus à partir du jour suivant le début du traitement par HOLKIRA PAK, 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 HOLKIRA PAK. Ajuster la dose de tacrolimus et (ou) la fréquence d'administration au besoin. Une fois le traitement par HOLKIRA PAK 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		
alfentanil, fentanyl	Inhibition de la CYP3A4 par le ritonavir	Risque d'augmentation de l'exposition à ces médicaments.

Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Le **Tableau 7** présente les interactions médicamenteuses nécessitant la surveillance du patient et(ou) un ajustement posologique. Les données pharmacocinétiques relatives à ces interactions médicamenteuses sont présentées au **Tableau 8** et au **Tableau 9**.

Tableau 7. Interactions médicament-médicament établies ou potentiellement importantes

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'HOLKIRA PAK 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	Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire pour la digoxine, une surveillance appropriée des taux sériques de digoxine est recommandée.
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 d'HOLKIRA PAK. La dose quotidienne maximale de kétoconazole ne devrait pas dépasser 200 mg.
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	On s'attend à ce que l'administration d'HOLKIRA PAK en concomitance avec le voriconazole abaisse l'exposition au voriconazole et augmente l'exposition au paritaprévir. L'administration en concomitance n'est pas recommandée à moins que les avantages de l'emploi du voriconazole l'emportent sur les risques.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'HOLKIRA PAK ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
ANTIGOUTTEUX		
colchicine		<p>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).</p> <p>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 HOLKIRA PAK est nécessaire (voir également la monographie de la colchicine).</p>
INHIBITEURS CALCIQUES		
amlodipine	↑ 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 d'HOLKIRA PAK 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.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'HOLKIRA PAK ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
DIURÉTIQUES		
furosémide	↑ furosémide (C_{max})	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 HOLKIRA PAK. L'atazanavir sera potentialisé par le ritonavir contenu dans HOLKIRA PAK. L'administration d'atazanavir avec du ritonavir n'est pas recommandée avec HOLKIRA PAK.
darunavir	↓ darunavir (C_{min})	Le darunavir doit être pris sans ritonavir lorsqu'il est administré en concomitance avec HOLKIRA PAK. Le darunavir sera potentialisé par le ritonavir contenu dans HOLKIRA PAK. 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.
raltégravir	↑ raltégravir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
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	L'administration concomitante de la rosuvastatine avec HOLKIRA PAK doit être évitée. S'ils sont utilisés ensemble, la prudence s'impose et 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. La dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 5 mg par jour.
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.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'HOLKIRA PAK ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
IMMUNOSUPPRESSEURS		
cyclosporine	↑ cyclosporine	Lorsqu'on instaure un traitement concomitant avec HOLKIRA PAK, administrer un cinquième de la dose quotidienne totale de cyclosporine une fois par jour en même temps qu'HOLKIRA PAK. Surveiller les concentrations de cyclosporine et ajuster la dose et (ou) la fréquence d'administration au besoin.
MYORELAXANTS		
carisoprodol	↓ 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	↓ 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 lorsqu'elles sont administrées avec HOLKIRA PAK.
hydrocodone (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	↑ 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	↓ 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

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration d'HOLKIRA PAK ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
--	---	------------------------

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 HOLKIRA PAK

Les études sur les interactions médicamenteuses chez des patients ne révèlent aucune interaction d'importance clinique entre HOLKIRA PAK et les médicaments suivants couramment prescrits en concomitance. Aucun ajustement posologique n'est requis lorsqu'HOLKIRA PAK est administré en concomitance avec les médicaments suivants : abacavir, acétaminophène, dolutégravir, duloxétine, emtricitabine, escitalopram, lamivudine, metformine, méthadone, naloxone, noréthindrone, sofosbuvir, sulfaméthoxazole, fumarate de ténofovir diproxil, triméthoprim, zolpidem.

Paramètres pharmacocinétiques des interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique

Les changements dans les paramètres pharmacocinétiques dans le cas des interactions 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 médicaments administrés en concomitance. Veuillez consulter le **Tableau 7** pour les recommandations cliniques.

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques des composants d'HOLKIRA PAK en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe (AAD)	Rapport des paramètres pharmacocinétiques de l'AAD (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	12	dasabuvir	0,99 (0,92 – 1,07)	0,97 (0,91 – 1,02)	0,99 (0,92 – 1,07)
			ombitasvir	1,03 (0,97 – 1,10)	1,00 (0,98 – 1,03)	0,99 (0,96 – 1,02)
			paritaprèvir	0,92 (0,80 – 1,06)	0,94 (0,81 – 1,08)	0,92 (0,82 – 1,02)
			ritonavir	1,01 (0,94 – 1,08)	0,98 (0,94 – 1,03)	0,96 (0,89 – 1,04)
ANTICOAGULANTS						
warfarine	Dose unique de 5 mg	12	dasabuvir	0,97 (0,89 – 1,06)	0,98 (0,91 – 1,06)	1,03 (0,94 – 1,13)
			ombitasvir	0,94 (0,89 – 1,00)	0,96 (0,93 – 1,00)	0,98 (0,95 – 1,02)
			paritaprèvir	0,98	1,07	0,96

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe (AAD)	Rapport des paramètres pharmacocinétiques de l'AAD (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
				(0,82 – 1,18)	(0,89 – 1,27)	(0,85 – 1,09)
			ritonavir	0,94 (0,89 – 1,00)	0,97 (0,94 – 1,00)	1,10 (1,03 – 1,17)
ANTICONVULSIVANTS						
carbamazépine	200 mg 1 f.p.j. puis 200 mg 2 f.p.j.	12	dasabuvir	0,45 (0,41 – 0,50)	0,30 (0,28 – 0,33)	N.D.
			ombitasvir	0,69 (0,61 – 0,78)	0,69 (0,64 – 0,74)	N.D.
			paritaprèvir	0,34 (0,25 – 0,48)	0,30 (0,23 – 0,38)	N.D.
			ritonavir	0,17 (0,12 – 0,24)	0,13 (0,09 – 0,17)	N.D.
ANTIFONGIQUES						
kétoconazole	400 mg 1 f.p.j.	12	dasabuvir	1,16 (1,03 – 1,32)	1,42 (1,26 – 1,59)	N.D.
			ombitasvir	0,98 (0,90 – 1,06)	1,17 (1,11 – 1,24)	N.D.
			paritaprèvir	1,37 (1,11 – 1,69)	1,98 (1,63 – 2,42)	N.D.
			ritonavir	1,27 (1,04 – 1,56)	1,57 (1,36 – 1,81)	N.D.
HYPOLIPIDÉMIANTS						
gemfibrozil ^a	600 mg 2 f.p.j.	11	dasabuvir	2,01 (1,71 – 2,38)	11,25 (9,05 – 13,99)	N.D.
			ombitasvir	S.O.	S.O.	N.D.
			paritaprèvir	1,21 (0,94 – 1,57)	1,38 (1,18 – 1,61)	N.D.
			ritonavir	0,84 (0,69 – 1,03)	0,90 (0,78 – 1,04)	N.D.
INHIBITEURS CALCIQUES						
amlodipine	Dose unique de 5 mg	14	dasabuvir	1,05 (0,97 – 1,14)	1,01 (0,96 – 1,06)	0,95 (0,89 – 1,01)
			ombitasvir	1,00 (0,95 – 1,06)	1,00 (0,97 – 1,04)	1,00 (0,97 – 1,04)
			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)
CONTRACEPTIFS						
éthinyloestradiol/ norgestimate	0,035/0,25 mg 1 f.p.j.	7 ^b	dasabuvir	0,51 (0,22 – 1,18)	0,48 (0,23 – 1,02)	0,53 (0,30 – 0,95)
			ombitasvir	1,05 (0,81 – 1,35)	0,97 (0,81 – 1,15)	1,00 (0,88 – 1,12)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe (AAD)	Rapport des paramètres pharmacocinétiques de l'AAD (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
			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)
noréthindrone (pilule contenant uniquement un progestatif)	0,35 mg 1 f.p.j.	12	dasabuvir	1,01 (0,90 – 1,14)	0,96 (0,85 – 1,09)	0,95 (0,80 – 1,13)
			ombitasvir	1,00 (0,93 – 1,08)	0,99 (0,94 – 1,04)	0,97 (0,90 – 1,03)
			paritaprévir	1,24 (0,95 – 1,62)	1,23 (0,96 – 1,57)	1,43 (1,13 – 1,80)
			ritonavir	1,01 (0,89 – 1,13)	1,08 (0,95 – 1,23)	1,27 (1,06 – 1,51)
DIURÉTIQUES						
furosémide	Dose unique de 20 mg	12	dasabuvir	1,12 (0,96 – 1,31)	1,09 (0,96 – 1,23)	1,06 (0,98 – 1,14)
			ombitasvir	1,14 (1,03 – 1,26)	1,07 (1,01 – 1,12)	1,12 (1,08 – 1,16)
			paritaprévir	0,93 (0,63 – 1,36)	0,92 (0,70 – 1,21)	1,26 (1,16 – 1,38)
			ritonavir	1,10 (0,96 – 1,27)	1,04 (0,92 – 1,18)	1,07 (0,99 – 1,17)
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI – VIH)						
atazanavir/ ritonavir ^c	Atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg 1 f.p.j. le soir	11	dasabuvir	0,81 (0,73 – 0,91)	0,81 (0,71 – 0,92)	0,80 (0,65 – 0,98)
			ombitasvir	0,83 (0,72 – 0,96)	0,90 (0,78 – 1,02)	1,00 (0,89 – 1,13)
			paritaprévir	2,19 (1,61 – 2,98)	3,16 (2,40 – 4,17)	11,95 (8,94 – 15,98)
			ritonavir	1,60 (1,38 – 1,86)	3,18 (2,74 – 3,69)	24,65 (18,64 – 32,60)
darunavir ^d	800 mg 1 f.p.j.	9	dasabuvir	1,10 (0,88 – 1,37)	0,94 (0,78 – 1,14)	0,90 (0,76 – 1,06)
			ombitasvir	0,86 (0,77 – 0,95)	0,86 (0,79 – 0,94)	0,87 (0,82 – 0,92)
			paritaprévir	1,54 (1,14 – 2,09)	1,29 (1,04 – 1,61)	1,30 (1,09 – 1,54)
			ritonavir	0,84 (0,72 – 0,98)	0,85 (0,78 – 0,93)	1,07 (0,93 – 1,23)
darunavir/ ritonavir ^e	Darunavir 600 mg 2 f.p.j. et ritonavir 100 mg 1 f.p.j. le soir	7	dasabuvir	0,84 (0,67 – 1,05)	0,73 (0,62 – 0,86)	0,54 (0,49 – 0,61)
			ombitasvir	0,76 (0,65 – 0,88)	0,73 (0,66 – 0,80)	0,73 (0,64 – 0,83)
			paritaprévir	0,70	0,59	0,83

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe (AAD)	Rapport des paramètres pharmacocinétiques de l'AAD (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
				(0,43 – 1,12)	(0,44 – 0,79)	(0,69 – 1,01)
			ritonavir	1,61 (1,30 – 2,00)	1,28 (1,12 – 1,45)	0,88 (0,79 – 0,99)
darunavir/ ritonavir ^f	Darunavir 800 mg et ritonavir 100 mg 1 f.p.j. le soir	12	dasabuvir	0,75 (0,64 – 0,88)	0,72 (0,64 – 0,82)	0,65 (0,58 – 0,72)
			ombitasvir	0,87 (0,82 – 0,93)	0,87 (0,81 – 0,93)	0,87 (0,80 – 0,95)
			paritaprévir	0,70 (0,50 – 0,99)	0,81 (0,60 – 1,09)	1,59 (1,23 – 2,05)
			ritonavir	1,19 (1,06 – 1,33)	1,70 (1,54 – 1,88)	14,15 (11,66 – 17,18)
lopinavir/ ritonavir	400/100 mg 2 f.p.j.	6	dasabuvir	0,99 (0,75 – 1,31)	0,93 (0,75 – 1,15)	0,68 (0,57 – 0,80)
			ombitasvir	1,14 (1,01 – 1,28)	1,17 (1,07 – 1,28)	1,24 (1,14 – 1,34)
			paritaprévir	2,04 (1,30 – 3,20)	2,17 (1,63 – 2,89)	2,36 (1,00 – 5,55)
			ritonavir	1,55 (1,16 – 2,09)	2,05 (1,49 – 2,81)	5,25 (3,33 – 8,28)
lopinavir/ ritonavir ^g	800/200 mg 1 f.p.j.	12	dasabuvir	0,56 (0,47 – 0,66)	0,54 (0,46 – 0,65)	0,47 (0,39 – 0,58)
			ombitasvir	0,87 (0,83 – 0,92)	0,97 (0,94 – 1,02)	1,11 (1,06 – 1,16)
			paritaprévir	0,99 (0,79 – 1,25)	1,87 (1,40 – 2,52)	8,23 (5,18 – 13,07)
			ritonavir	1,57 (1,34 – 1,83)	2,62 (2,32 – 2,97)	19,46 (15,93 – 23,77)
rilpivirine	25 mg 1 f.p.j. (matin) ^g	10	dasabuvir	1,18 (1,02 – 1,37)	1,17 (0,99 – 1,38)	1,10 (0,89 – 1,37)
			ombitasvir	1,11 (1,02 – 1,20)	1,09 (1,04 – 1,14)	1,05 (1,01 – 1,08)
			paritaprévir	1,30 (0,94 – 1,81)	1,23 (0,93 – 1,64)	0,95 (0,84 – 1,07)
			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.	12	dasabuvir	1,00 (0,87 – 1,14)	0,96 (0,85 – 1,09)	1,03 (0,91 – 1,15)
			ombitasvir	0,95 (0,89 – 1,02)	0,89 (0,83 – 0,95)	0,94 (0,89 – 0,99)
			paritaprévir	0,96 (0,69 – 1,32)	1,13 (0,92 – 1,38)	1,39 (1,21 – 1,59)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe (AAD)	Rapport des paramètres pharmacocinétiques de l'AAD (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
			ritonavir	0,89 (0,73 – 1,09)	0,95 (0,86 – 1,05)	1,08 (0,98 – 1,19)
rosuvastatine	5 mg 1 f.p.j.	11	dasabuvir	1,07 (0,92 – 1,24)	1,08 (0,92 – 1,26)	1,15 (1,05 – 1,25)
			ombitasvir	0,92 (0,82 – 1,04)	0,89 (0,83 – 0,95)	0,88 (0,83 – 0,94)
			paritaprèvir	1,59 (1,13 – 2,23)	1,52 (1,23 – 1,90)	1,43 (1,22 – 1,68)
			ritonavir	0,98 (0,84 – 1,15)	1,02 (0,93 – 1,12)	1,00 (0,90 – 1,12)
IMMUNOSUPPRESSEURS						
cyclosporine	Dose unique de 30 mg ¹	10	dasabuvir	0,66 (0,58 – 0,75)	0,70 (0,65 – 0,76)	0,76 (0,71 – 0,82)
			ombitasvir	0,99 (0,92 – 1,07)	1,08 (1,05 – 1,11)	1,15 (1,08 – 1,23)
			paritaprèvir	1,44 (1,16 – 1,78)	1,72 (1,49 – 1,99)	1,85 (1,58 – 2,18)
			ritonavir	0,90 (0,78 – 1,04)	1,11 (1,04 – 1,19)	1,49 (1,28 – 1,74)
tacrolimus	Dose unique de 2 mg	12	dasabuvir	0,85 (0,73 – 0,98)	0,90 (0,80 – 1,02)	1,01 (0,91 – 1,11)
			ombitasvir	0,93 (0,88 – 0,99)	0,94 (0,89 – 0,98)	0,94 (0,91 – 0,96)
			paritaprèvir	0,57 (0,42 – 0,78)	0,66 (0,54 – 0,81)	0,73 (0,66 – 0,80)
			ritonavir	0,76 (0,63 – 0,91)	0,87 (0,79 – 0,97)	1,03 (0,89 – 1,19)
MYORELAXANTS						
carisoprodol	Dose unique de 250 mg	14	dasabuvir	0,96 (0,91 – 1,01)	1,02 (0,97 – 1,07)	1,00 (0,92 – 1,10)
			ombitasvir	0,98 (0,92 – 1,04)	0,95 (0,92 – 0,97)	0,96 (0,92 – 0,99)
			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	Dose unique de 5 mg	14	dasabuvir	0,98 (0,90 – 1,07)	1,01 (0,96 – 1,06)	1,13 (1,07 – 1,18)
			ombitasvir	0,98 (0,92 – 1,04)	1,00 (0,97 – 1,03)	1,01 (0,98 – 1,04)
			paritaprèvir	1,14 (0,99 – 1,32)	1,13 (1,00 – 1,28)	1,13 (1,01 – 1,25)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe (AAD)	Rapport des paramètres pharmacocinétiques de l'AAD (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
			ritonavir	0,93 (0,87 – 0,99)	1,00 (0,95 – 1,06)	1,13 (1,05 – 1,21)
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES						
hydrocodone/acétaminophène	Dose unique de 5/300 mg	15	dasabuvir	1,13 (1,01 – 1,26)	1,12 (1,05 – 1,19)	1,16 (1,08 – 1,25)
			ombitasvir	1,01 (0,93 – 1,10)	0,97 (0,93 – 1,02)	0,93 (0,90 – 0,97)
			paritaprévir	1,01 (0,80 – 1,27)	1,03 (0,89 – 1,18)	1,10 (0,97 – 1,26)
			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.	11	dasabuvir	1,13 (1,03 – 1,25)	1,08 (0,98 – 1,20)	1,05 (0,93 – 1,19)
			ombitasvir	1,02 (0,95 – 1,09)	1,05 (0,98 – 1,12)	1,04 (0,98 – 1,11)
			paritaprévir	1,19 (1,04 – 1,36)	1,18 (1,03 – 1,37)	0,92 (0,76 – 1,12)
			ritonavir	1,04 (0,96 – 1,12)	1,02 (0,97 – 1,08)	0,97 (0,89 – 1,05)
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES						
alprazolam	Dose unique de 0,5 mg	12	dasabuvir	0,93 (0,83 – 1,04)	0,98 (0,87 – 1,11)	1,00 (0,87 – 1,15)
			ombitasvir	0,98 (0,93 – 1,04)	1,00 (0,96 – 1,04)	0,98 (0,93 – 1,04)
			paritaprévir	0,91 (0,64 – 1,31)	0,96 (0,73 – 1,27)	1,12 (1,02 – 1,23)
			ritonavir	0,92 (0,84 – 1,02)	0,96 (0,89 – 1,03)	1,01 (0,94 – 1,09)
<p>a. L'étude a été réalisée avec le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir.</p> <p>b. N = 3 pour le dasabuvir</p> <p>c. L'atazanavir associé à 100 mg de ritonavir a été administré le soir, 12 heures après la dose du matin des composants d'HOLKIRA PAK.</p> <p>d. L'administration du darunavir avec les composants d'HOLKIRA PAK le matin a été comparée à l'administration du darunavir avec 100 mg de ritonavir le matin.</p> <p>e. L'administration du darunavir avec les composants d'HOLKIRA PAK le matin et avec 100 mg de ritonavir le soir a été comparée à l'administration du darunavir avec 100 mg de ritonavir le matin et le soir.</p> <p>f. L'administration du darunavir avec 100 mg de ritonavir le soir, 12 heures après la dose du matin des composants d'HOLKIRAPAK, a été comparée à l'administration du darunavir avec 100 mg de ritonavir le soir.</p> <p>g. L'association lopinavir/ritonavir a été administrée le soir, 12 heures après la dose du matin des composants d'HOLKIRA PAK.</p>						

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	n	Agent antiviral à action directe (AAD)	Rapport des paramètres pharmacocinétiques de l'AAD (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
<p>h. 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>i. Les sujets du groupe expérimental ont reçu 30 mg de cyclosporine avec les composants d'HOLKIRA PAK, tandis que les sujets du groupe témoin ont reçu 100 mg de cyclosporine sans les composants d'HOLKIRA PAK.</p> <p>N.D. : non disponible/sans objet; IC : intervalle de confiance; f.p.j. : fois par jour; AAD : agent antiviral à action directe</p> <p>Les doses de dasabuvir étaient de 250 ou de 400 mg (ces deux doses donnaient des expositions similaires). Les doses d'ombitasvir, de paritaprèvir et de ritonavir étaient respectivement de 25 mg, de 150 mg et de 100 mg.</p> <p>Le dasabuvir a été administré deux fois par jour et l'ombitasvir, le paritaprèvir et le ritonavir ont été administrés une fois par jour dans toutes les études ci-dessus, à l'exception des études sur le gemfibrozil, le kétoconazole et la carbamazépine dans lesquelles des doses uniques ont été administrées.</p>						

Le **Tableau 9** résume les effets d'HOLKIRA PAK sur le comportement pharmacocinétique de médicaments dont l'administration en concomitance a entraîné 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 en présence des composants d'HOLKIRA PAK

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	Durée de l'administration concomitante	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans les composants d'HOLKIRA PAK) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
alprazolam	0,5	1 jour	12	1,09 (1,03 – 1,15)	1,34 (1,15 – 1,55)	N.D.
amlodipine	5	1 jour	14	1,26 (1,11 – 1,44)	2,57 (2,31 – 2,86)	N.D.
buprénorphine	Buprénorphine : 4 à 24 une fois par jour et naloxone 1 à 6 une fois par jour	14 jours	10	2,18 (1,78 – 2,68) ^c	2,07 (1,78 – 2,40) ^c	3,12 (2,29 – 4,27) ^c
naloxone				1,18 (0,81 – 1,73)	1,28 (0,92 – 1,79) ^c	N.D.
carisoprodol	250	1 jour	14	0,54 (0,47 – 0,63)	0,62 (0,55 – 0,70)	N.D.
métabolite du carisoprodol, mépobramate				1,17 (1,10 – 1,25)	1,09 (1,03 – 1,16)	N.D.
cyclobenzaprine	5	1 jour	14	0,68 (0,61 – 0,75)	0,60 (0,53 – 0,68)	N.D.
métabolite de la cyclobenzaprine norcyclobenzaprine				1,03 (0,87 – 1,23)	0,74 (0,64 – 0,85)	N.D.
cyclosporine	30 ^h	1 jour	10	1,01 ^a (0,85 – 1,20)	5,69 ^a (4,67 – 6,93)	15,80 (13,81 – 18,09) ^{a,b}
évérolimus	0,75	1 jour	12	4,74 (4,29 – 5,25)	27,12 (24,5 – 30,1)	16,10 (14,5 – 17,9) ^g
darunavir	800 une fois par jour	14 jours	8	0,92 (0,87 – 0,98) ^d	0,76 (0,71 – 0,82) ^d	0,52 (0,47 – 0,58) ^d
darunavir/ritonavir ^e	Darunavir, 800, et ritonavir, 100 une fois par jour, le soir	14 jours	10	0,79 (0,70 – 0,90) ^d	1,34 (1,25 – 1,43) ^d	0,54 (0,48 – 0,62) ^d
darunavir/ritonavir ^d	Darunavir, 600 deux fois par jour et ritonavir, 100 une fois par jour, le soir	14 jours	7	0,87 (0,79 – 0,96) ^b	0,80 (0,74 – 0,86) ^b	0,57 (0,48 – 0,67) ^b
diazépam	2	1 jour	13	1,18 (1,07 – 1,30)	0,78 (0,73 – 0,82)	N.D.

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	Durée de l'administration concomitante	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans les composants d'HOLKIRA PAK) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
métabolite du diazépam nordiazépam				1,10 (1,03 – 1,19)	0,56 (0,45 – 0,70)	N.D.
digoxine	0,5	1 jour	12	1,15 (1,04 – 1,27)	1,16 (1,09 – 1,23)	1,01 (0,97 – 1,05)
éthinyloestradiol	0,035/0,25 une fois par jour	12 jours	9	1,16 (0,90 – 1,50)	1,06 (0,96 – 1,17)	1,12 (0,94 – 1,33)
norgestimate				2,26 (1,91 – 2,67)	2,54 (2,09 – 3,09)	2,93 (2,39 – 3,57)
métabolites du norgestimate : norgestrel et norelgestromine				2,01 (1,77 – 2,29)	2,60 (2,30 – 2,95)	3,11 (2,51 – 3,85)
furosémide	20	1 jour	12	1,42 (1,17 – 1,72)	1,08 (1,00 – 1,17)	N.D.
hydrocodone	5	1 jour	15	1,27 (1,14 – 1,40)	1,90 (1,72 – 2,10)	N.D.
kétoconazole	400	1 jour	12	1,15 (1,09 – 1,21)	2,17 (2,05 – 2,29)	N.D.
lopinavir/ritonavir	400/100 deux fois par jour	14 jours	6	0,87 (0,76 – 0,99) ^d	0,94 (0,81 – 1,10) ^d	1,15 (0,93 – 1,42) ^d
lopinavir/ritonavir	800/200 une fois par jour	14 jours	12	0,86 (0,80 – 0,93) ^d	0,94 (0,87 – 1,01) ^d	3,18 (2,49 – 4,06) ^d
oméprazole	40	1 jour	11	0,62 (0,48 – 0,80)	0,62 (0,51 – 0,75)	N.D.
pravastatine	10	14 jours	12	1,37 (1,11 – 1,69)	1,82 (1,60 – 2,08)	N.D.
rilpivirine	25 (matin)	14 jours	20	2,55 (2,08 – 3,12)	3,25 (2,80 – 3,77)	3,62 (3,12 – 4,21)
	25 (soir)	14 jours	20	2,16 (1,79 – 2,61)	2,50 (2,05 – 3,06)	2,87 (2,28 – 3,62)
	25 (soir : 4 h après le souper)	14 jours	20	3,00 (2,50 – 3,59)	3,43 (3,03 – 3,89)	3,73 (3,16 – 4,40)
rosuvastatine	5	14 jours	11	7,13 (5,11 – 9,96)	2,59 (2,09 – 3,21)	0,59 (0,51 – 0,69)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg)	Durée de l'administration concomitante	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans les composants d'HOLKIRA PAK) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
sirolimus	0,5 ^e	1 jour	11	6,40 (5,34 – 7,68) ^c	37,99 (31,5 – 45,8) ^c	19,55 (16,7 – 22,9) ^{c, b}
tacrolimus	2	1 jour	12	3,99 (3,21 – 4,97)	57,13 (45,5 – 71,7)	16,56 (12,97 – 21,16) ^{a, b}
R-warfarine	5	1 jour	12	1,05 (0,95 – 1,17)	0,88 (0,81 – 0,95)	0,94 (0,84 – 1,05)
S-warfarine				0,96 (0,85 – 1,08)	0,88 (0,81 – 0,96)	0,95 (0,88 – 1,02)

N.D. : Non disponible

- Les paramètres rapportés ont été normalisés en fonction des doses.
- C₂₄ : concentration 24 heures après une dose unique de cyclosporine, de digoxine, de sirolimus ou de tacrolimus.
- Les paramètres propres à l'atazanavir ou au darunavir ou au lopinavir sont rapportés.
- Le darunavir administré en même temps qu'HOLKIRA PAK le matin a été comparé au darunavir administré avec 100 mg de ritonavir le matin.
- 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.
- C₁₂ : concentration 12 heures après une dose unique d'évérolimus.
- Le groupe expérimental a reçu 30 mg de cyclosporine avec l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir, et le groupe témoin, 100 mg de cyclosporine sans l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir.

Interactions médicament–aliment

Les aliments augmentent l'exposition (ASC) au paritaprèvir, à l'ombitasvir, au ritonavir et au dasabuvir dans des proportions allant jusqu'à 211 %, 82 %, 49 % et 30 %, 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, HOLKIRA PAK 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 (*Hypericum perforatum*), un inducteur puissant de la CYP3A4 hépatique et intestinale et (ou) de la P-gp, peut diminuer les concentrations plasmatiques d'HOLKIRA PAK, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique.

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiqué avec HOLKIRA PAK (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- HOLKIRA PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) est une trousse contenant des comprimés d'une association médicamenteuse à dose fixe d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et des comprimés de dasabuvir. Les comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir doivent être administrés avec les comprimés de dasabuvir.
- HOLKIRA PAK est utilisé en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1a. HOLKIRA PAK est utilisé sans ribavirine chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b (voir le **Tableau 10**).
- 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**).
- Avant d'entreprendre le traitement, il faut soumettre tous les patients au dépistage du VHB pour diminuer le risque de réactivation du VHB chez ceux qui sont co-infectés par le VHC et le VHB.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'HOLKIRA PAK est de deux comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à 12,5/75/50 mg une fois par jour (le matin) et un comprimé de dasabuvir à 250 mg deux fois par jour (le matin et le soir) par voie orale. HOLKIRA PAK est utilisé en association avec la ribavirine chez certaines populations de patients (voir le **Tableau 10**).

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

Les comprimés HOLKIRA PAK doivent être avalés entiers, avec de l'eau au besoin. Ils ne doivent pas être croqués, brisés en morceaux ni broyés. Pour maximiser l'absorption, HOLKIRA PAK doit être pris 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***).

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

Tableau 10. Schéma thérapeutique et durée du traitement selon la population de patients

Population de patients	Génotype et sous-type du VHC	Traitement	Durée
Patients infectés uniquement par le VHC ou patients co-infectés par le VHC et le VIH Receveurs d'une greffe de foie : seulement les patients présentant une fonction hépatique normale et un score de fibrose Metavir ≤ 2	Sous-type 1a, exempts de cirrhose ou atteints de cirrhose compensée	HOLKIRA PAK + ribavirine	12 semaines
	Sous-type 1b, exempts de cirrhose ou atteints de cirrhose compensée	HOLKIRA PAK	12 semaines
	Génotype 1, quel que soit le sous-type, 1a ou 1b	HOLKIRA PAK + ribavirine	24 semaines
Patients infectés par le sous-type 1a du VHC, avec cirrhose, et n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (réponse nulle) par l'interféron pégylé (IFN-peg) et la ribavirine	Sous-type 1a	HOLKIRA PAK + ribavirine	24 semaines

Remarque : Le traitement associant HOLKIRA PAK et la ribavirine est recommandé chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 dont le sous-type n'est pas connu ou présentant une infection de génotype 1 mixte.

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

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

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

Patients co-infectés par le VHC et le VIH-1

Chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, suivre les recommandations posologiques présentées au **Tableau 10**. Consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour obtenir des recommandations sur la posologie des antiviraux contre le VIH-1.

Receveurs d'une greffe de foie

Le traitement associant HOLKIRA PAK et la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les receveurs d'une greffe de foie. Une dose plus faible de ribavirine pourrait être appropriée au départ. Dans l'étude menée chez des patients ayant subi une greffe de foie, la posologie de la ribavirine a été personnalisée et la plupart des patients ont reçu de 600 à 800 mg par jour (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Pour obtenir des recommandations sur la posologie en présence d'inhibiteurs de la calcineurine, consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique d'HOLKIRA PAK n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

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 une dose de dasabuvir est oubliée, la dose prescrite oubliée peut être prise dans les 6 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 ou si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle le dasabuvir 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), de 200 mg pour le ritonavir (avec 100 mg de paritaprévir) et de 2000 mg pour le dasabuvir. 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

HOLKIRA PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) contient trois 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. Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN-polymérase ARN-dépendante du VHC encodée par le gène NS5B et qui est essentielle à la réplication du génome viral. 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 potentialisateur pharmacocinétique 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

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT à double insu, comparative avec placebo et avec témoin actif (moxifloxacine à 400 mg) et avec quadruple permutation menée chez 60 sujets sains, une dose unique de paritaprévir/ritonavir/ombitasvir de 200/150/25 mg administrée en concomitance avec du dasabuvir à 250 mg a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'intervalle QTcF de trois à huit heures après l'administration, la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à 3,6 ms (IC à 90 % : 1,8 – 5,4) à cinq heures. Une dose unique de paritaprévir/ritonavir/ombitasvir de 350/150/50 mg administrée en concomitance avec du dasabuvir à 500 mg (procurant des concentrations qui sont environ 1,8, 6 et 2 fois plus élevées que les concentrations thérapeutiques de l'ombitasvir, du paritaprévir et

du dasabuvir) a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'intervalle QTcF de trois à huit heures après l'administration, la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à 5,9 ms (IC à 90 % : 4,1 – 7,7) à cinq heures. Ces traitements d'association n'ont eu aucun effet notable sur la durée de l'intervalle QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association ombitasvir, paritaprévir, ritonavir et dasabuvir 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 et du dasabuvir à 250 mg deux fois par jour après de multiples doses administrées avec de la nourriture chez des sujets sains.

Tableau 11. Moyennes géométriques de la C_{max} , de la C_{min} et de l'ASC de doses multiples d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à 25/150/100 mg une fois par jour et de dasabuvir à 250 mg deux fois par jour administrées avec de la nourriture chez des patients infectés par le VHC et des sujets sains

Composé/population	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	ASC (ng*h/mL)
Patients infectés par le VHC^a			
Ombitasvir	68	24	1000
Paritaprévir	262	22	2220
Dasabuvir	667	74	3240
Ritonavir	682	35	6180
Sujets sains^b			
Ombitasvir	127	29	1420
Paritaprévir	1470	20	6990
Dasabuvir	1030	269	6840
Ritonavir	1600	33	9470

a. médianes

b. moyennes géométriques

Absorption

L'absorption de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir après administration par voie orale est caractérisée par un T_{max} moyen d'environ 4 à 5 heures. Bien que l'exposition à l'ombitasvir et au dasabuvir 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 du dasabuvir, et est environ 1,5 à 2 fois plus élevée dans le cas du ritonavir et du paritaprévir. L'état d'équilibre pharmacocinétique pour l'association est atteint après environ 12 jours de traitement.

La biodisponibilité absolue de l'ombitasvir et du paritaprévir lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le ritonavir à raison de 25/150/100 mg d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir est

d'environ 48 % et 53 %, respectivement. La biodisponibilité absolue du dasabuvir lorsqu'il est administré seul est estimée à 70 %.

Effets des aliments sur l'absorption orale

Les aliments augmentent l'exposition (ASC) à l'ombitasvir, au paritaprévir, au ritonavir et au dasabuvir dans des proportions allant jusqu'à 82 %, 211 %, 49 % et 30 %, 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, le ritonavir et le dasabuvir 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 l'humain étaient de 0,49, 0,7, 0,6 et 0,7 pour l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, ce qui indique que ces composés sont 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.

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.

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.

Dasabuvir

Le dasabuvir était lié aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de plus de 99,5 % dans une fourchette de concentrations allant de 0,15 à 5 µg par mL.

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.

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.

Dasabuvir

Le dasabuvir est principalement métabolisé par la CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par la CYP3A. Après l'administration d'une dose de 400 mg de dasabuvir marqué au carbone 14 chez des humains, le dasabuvir sous forme inchangée était le principal composant (environ 60 %) de la radioactivité liée au médicament dans le plasma; sept métabolites ont été mis en évidence dans le plasma. Le métabolite plasmatique le plus abondant, le métabolite M1, représentait 21 % de la radioactivité liée au médicament (ASC) dans la circulation et possède une activité semblable (après correction pour tenir compte de la liaison aux protéines plasmatiques) à celle de la molécule mère contre le génotype 1 *in vitro*.

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'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, la demi-vie plasmatique moyenne de l'ombitasvir était approximativement de 21 à 25 heures. Après l'administration d'une dose de 25 mg de paritaprévir marqué au carbone 14, environ 90,2 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et une quantité limitée (1,91 %), dans les urines. L'ombitasvir sous forme inchangée représentait environ 87,8 % de la radioactivité dans les fèces et 0,03 %, dans les urines.

Paritaprévir

Après l'administration d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, la demi-vie plasmatique moyenne du paritaprévir était d'environ 5,5 heures. 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 environ 1,1 % de la radioactivité dans les fèces et 0,05 %, 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.

Dasabuvir

Après l'administration de dasabuvir en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, la demi-vie plasmatique moyenne du dasabuvir était approximativement de 5,5 à 6 heures. Après l'administration d'une dose de 400 mg de dasabuvir marqué au carbone 14, environ 94,4 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et une quantité limitée (environ 2 %), dans les urines. Le dasabuvir sous forme inchangée représentait environ 26 % de la radioactivité dans les fèces et 0,03 %, dans les urines.

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.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

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

Personnes âgées (> 65 ans)

Une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données recueillies dans les études cliniques de phase III sur HOLKIRA PAK 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) entraînerait une variation d'environ 10 % de l'exposition à l'ombitasvir, de ≤ 20 % de l'exposition au paritaprévir et de < 10 % de l'exposition au dasabuvir. 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 HOLKIRA PAK comprenaient 174 patients âgés de 65 ans et plus. Les taux de réponse observés chez les patients de ≥ 65 ans (97 %) étaient semblables à ceux notés chez les patients de < 65 ans (96 %) dans les différents groupes de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées [> 65 ans]**).

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données recueillies dans les études cliniques de phase III sur HOLKIRA PAK a montré que chez les sujets de sexe féminin, l'exposition à l'ombitasvir était plus élevée d'environ 55 %, l'exposition au paritaprévir, plus élevée de 100 %, l'exposition au ritonavir, plus élevée de 15 % et l'exposition au dasabuvir, plus élevée de 14 à 30 % que chez les sujets de sexe masculin. La relation entre le sexe et l'exposition à HOLKIRA PAK n'a pas été considérée pertinente sur le plan clinique étant donné que des taux de réponse élevés (RVS > 90 %) ont été observés chez les hommes et les femmes dans les études de phase III.

Race

Selon des analyses pharmacocinétiques de population, l'exposition à l'ombitasvir, au paritaprévir, au dasabuvir et au ritonavir n'a pas été significativement différente chez les patients de race noire comparativement aux patients d'autres races. Une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données recueillies dans les études cliniques de phase III sur HOLKIRA PAK a montré que chez les patients d'origine asiatique, l'exposition à l'ombitasvir était plus élevée de 18 à 21 %, l'exposition au paritaprévir, plus élevée de 37 à 39 % et l'exposition au dasabuvir, plus élevée de 29 à 39 % que chez les patients non asiatiques. L'exposition au ritonavir était comparable chez les patients asiatiques et non asiatiques. Ces différences d'exposition n'étaient pas significatives sur le plan clinique.

Insuffisance hépatique

Le comportement pharmacocinétique d'une dose unique de l'association du paritaprévir à 200 mg, du ritonavir à 100 mg, de l'ombitasvir à 25 mg et du dasabuvir à 400 mg a été évalué chez des patients 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 de 8 %, de 29 % et de 34 %, respectivement, et la valeur moyenne de l'ASC du dasabuvir était de 17 % supérieure à celle de patients dont la fonction hépatique était normale. Aucun ajustement posologique d'HOLKIRA

PAK 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 %, celle du paritaprévir a augmenté de 62 %, et celle du dasabuvir était de 16 % inférieure à celle de patients dont la fonction hépatique était normale. HOLKIRA PAK est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **CONTRE-INDICATIONS**).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, les valeurs moyennes de l'ASC du paritaprévir et du dasabuvir ont augmenté de 945 % et de 325 %, respectivement, 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. HOLKIRA PAK est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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, avec ou sans dasabuvir à 400 mg, a été évalué chez des patients présentant 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).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, les valeurs moyennes de l'ASC de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir étaient respectivement de < 1 %, de 19 %, de 42 % et de 21 % supérieures à celles de sujets dont la fonction rénale était normale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, les valeurs moyennes de l'ASC de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir étaient respectivement de < 1 %, de 33 %, de 80 % et de 37 % supérieures à celles de sujets dont la fonction rénale était normale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, les valeurs moyennes de l'ASC de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir étaient respectivement de < 1 %, de 45 %, de 114 % et de 50 % supérieures à celles de sujets 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

HOLKIRA PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) est une trousse contenant des comprimés d'une association médicamenteuse à dose fixe d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et des comprimés de dasabuvir.

- L'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à 12,5/75/50 mg est présenté en comprimés enrobés de couleur rose, de forme biconvexe et oblongue, portant l'inscription « AV1 » gravée sur une face.
- Le dasabuvir à 250 mg est présenté en comprimés enrobés de couleur beige, de forme ovale, portant l'inscription « AV2 » gravée sur une face.

HOLKIRA PAK 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 quatre comprimés : deux comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à 12,5/75/50 mg et deux comprimés de dasabuvir à 250 mg, et indique quels comprimés doivent être pris le matin et le soir.

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.

Chaque comprimé de dasabuvir à libération immédiate contient 250 mg de dasabuvir (sous forme de dasabuvir sodique monohydraté) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, copovidone, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. Les ingrédients utilisés dans l'enrobage comprennent les suivants : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol/macrogol, alcool polyvinylique, eau purifiée, talc et dioxyde de titane. Les comprimés ne contiennent pas de gluten.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

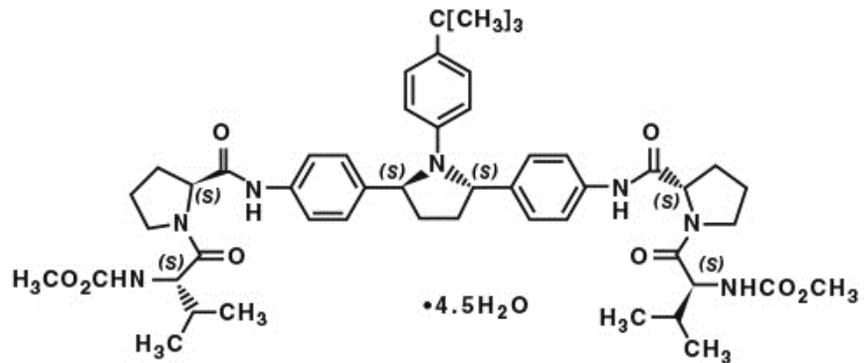
Ombitasvir hydraté

Dénomination commune : ombitasvir

Nom chimique : Diméthyl ([[(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphényl) pyrrolidine-2,5-diyl]bis {benzène-4,1-diylcarbamoyl(2*S*)pyrrolidine-2,1-diyl[(2*S*)-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 :

Aspect 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.

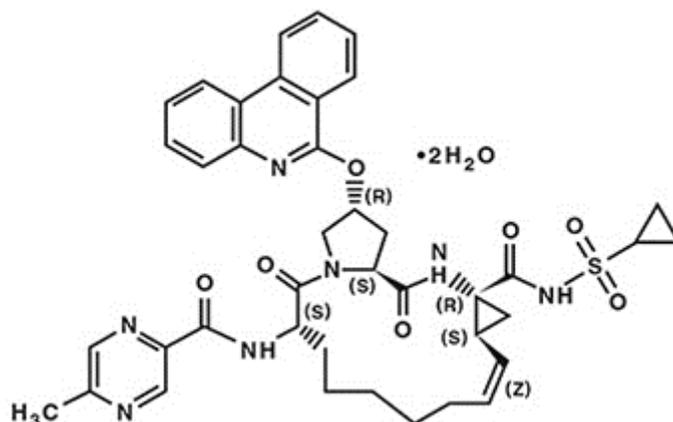
Paritaprévir hydraté

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 :

Aspect 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.

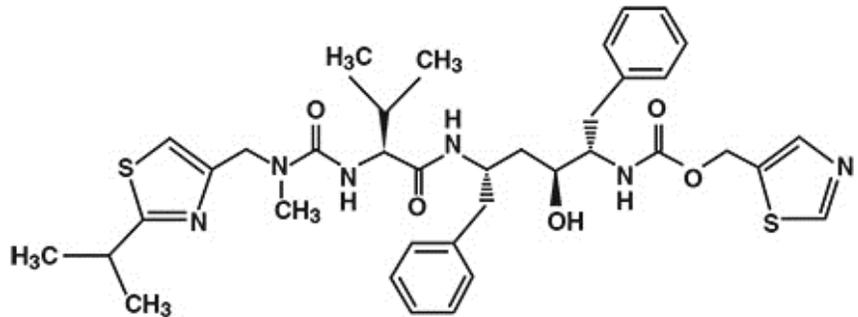
Ritonavir

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-tétrazatridécan-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 :

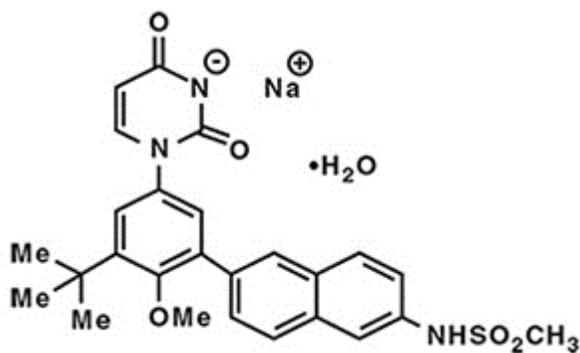
Aspect Le ritonavir est une poudre dont la couleur varie de blanc cassé à ocre clair.

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

Dasabuvir

Dénomination commune :	dasabuvir sodique monohydraté	
Nom chimique :	3-(3- <i>tert</i> -butyl-4-méthoxy-5-{6-[(méthylsulfonyl)amino]naphthalène-2-yl}phényl)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ide sodique hydraté (1:1:1)	
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{26}H_{26}N_3O_5S \cdot Na \cdot H_2O$ (monosodique, monohydraté)	533,57 (monosodique, monohydraté)
	$C_{26}H_{27}N_3O_5S$ (acide libre, anhydre)	493,57 (acide libre, anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect	Le dasabuvir est une poudre dont la couleur varie de blanc à jaune pâle ou rose.
Solubilité	Le dasabuvir est légèrement soluble dans l'eau et très légèrement soluble dans le méthanol et l'alcool isopropylique.

ÉTUDES CLINIQUES

Méthodologie des études

L'efficacité et l'innocuité d'HOLKIRA[®] PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) ont été évaluées dans sept études cliniques de phase III, dont deux réalisées exclusivement chez des patients atteints de cirrhose (classe A de Child-Pugh), chez plus de 2 300 patients présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1, comme le résume le **Tableau 12**. HOLKIRA PAK a également été évalué chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 ainsi que chez des receveurs d'une greffe de foie infectés par le VHC de génotype 1.

Tableau 12. Résumé de la méthodologie des études cliniques sur le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 1

N° de l'étude	Nombre de patients traités ^a	Génotype (GT) du VHC	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée ^b
Patients n'ayant jamais été traités^c, exempts de cirrhose				
SAPPHIRE-I (M11-646)	631	GT1	Étude à double insu, avec répartition aléatoire et comparative avec placebo	Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg ou placebo 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg ou placebo 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 ou 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines
PEARL-III (M13-961)	419	GT1b	Étude à double insu avec répartition aléatoire (RBV ou placebo de RBV)	Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 à 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines

N° de l'étude	Nombre de patients traités ^a	Génotype (GT) du VHC	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée ^b
PEARL-IV (M14-002)	305	GT1a	Étude à double insu avec répartition aléatoire (RBV ou placebo de RBV)	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 à 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines

Patients ayant déjà été traités^d, exempts de cirrhose

SAPPHIRE-II (M13-098)	394	GT1	Étude à double insu, avec répartition aléatoire et comparative avec placebo	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg ou placebo 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg ou placebo 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 ou 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines
PEARL-II (M13-389)	179	GT1b	Étude ouverte avec répartition aléatoire (avec ou sans RBV)	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 ou 1200 mg par jour (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines

Patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités^d, atteints de cirrhose

TURQUOISE-II (M13-099)	380	GT1	Étude ouverte avec répartition aléatoire de 12 ou de 24 semaines	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 à 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 ou 24 semaines
---------------------------	-----	-----	--	--

N° de l'étude	Nombre de patients traités ^a	Génotype (GT) du VHC	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée ^b
TURQUOISE-III (M14-490)	60	GT1b	Étude ouverte	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j. Voie orale 12 semaines
Patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1				
TURQUOISE-I (M14-004)	63	GT1	Étude ouverte avec répartition aléatoire de 12 ou de 24 semaines	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 à 1200 mg par jour (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 ou 24 semaines
Receveurs d'une greffe de foie				
CORAL-I (M12-999)	34	GT1	Étude ouverte	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés ^c : 600 à 800 mg Voie orale 24 semaines

f.p.j. = fois par jour, IFN-peg = interféron pégylé, RBV = ribavirine

- Les patients traités sont définis comme les patients qui ont été répartis de façon aléatoire et qui ont reçu au moins une dose d'HOLKIRA PAK.
- Dans le cas des patients qui ont reçu de la ribavirine, la dose de ribavirine était de 1000 mg par jour chez les patients de moins de 75 kg ou de 1200 mg par jour chez les patients de 75 kg ou plus.
- Les patients n'ayant jamais été traités étaient définis comme les patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur pour une infection par le VHC.
- Les patients ayant déjà été traités répondaient à l'une des définitions suivantes : rechute après un traitement antérieur (ARN du VHC indétectable à la semaine 36 ou après au moins 36 semaines de traitement par l'association IFN-peg/RBV, 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 12 semaines par l'IFN-peg/RBV et absence de réduction de 2 log₁₀ UI/mL de l'ARN du VHC à la semaine 12 ou, dans les études SAPPHERE-II et TURQUOISE-II, traitement d'au moins 4 semaines par l'IFN-peg/RBV et réduction < 1 log₁₀ UI/mL de l'ARN du VHC à la semaine 4). L'étude TURQUOISE-III regroupait également des patients dont l'échec du traitement par l'IFN-peg/RBV était moins bien défini.
- La posologie de la ribavirine a été laissée à la discrétion des investigateurs, et la dose initiale la plus souvent choisie était de 600 à 800 mg par jour.

La réponse virologique soutenue (RVS) (guérison virologique) était définie par un taux d'ARN du VHC non quantifiable ou indétectable 12 semaines après la fin du traitement (RVS₁₂) dans les études de phase III. La durée du traitement était fixe dans chaque étude et ne dépendait pas des taux d'ARN du VHC des patients (pas d'algorithme de traitement selon la réponse). Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques au moyen du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0) pour utilisation avec le système High Pure. Le seuil inférieur de quantification du dosage était de 25 UI/mL.

Études cliniques chez des adultes n'ayant jamais été traités

L'étude SAPPHIRE-I était une étude multicentrique internationale, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo, menée chez 631 adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant. HOLKIRA PAK a été administré pendant 12 semaines en association avec la ribavirine (RBV). Les patients affectés de façon aléatoire au placebo ont reçu un placebo pendant 12 semaines, après quoi ils ont reçu HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine en mode ouvert pendant 12 semaines.

Les études PEARL-III et PEARL-IV étaient des études multicentriques internationales, à double insu, à répartition aléatoire et comparatives, menées chez 419 adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de sous-type 1b, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant (PEARL-III) et chez 305 adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de sous-type 1a, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant (PEARL-IV). Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 (PEARL-III) ou de 1:2 (PEARL-IV) pour recevoir HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients des études SAPPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV, n'ayant jamais été traités auparavant, sont présentées au **Tableau 13**.

Tableau 13. Données démographiques et caractéristiques initiales des patients des études SAPPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant

Caractéristiques	SAPPHIRE-I N = 631	PEARL-III N = 419	PEARL-IV N = 305
Âge (années)			
Médiane (plage)	52 (18 – 70)	50 (19 – 70)	54 (19 – 70)
Sexe, n (%)			
Masculin	344 (54,5)	192 (45,8)	199 (65,2)
Féminin	287 (45,5)	227 (54,2)	106 (34,8)
Race, n (%)			
Blanche	572 (90,6)	394 (94,3)	257 (84,3)
Noire ou afro-américaine	34 (5,4)	20 (4,8)	36 (11,8)
Asiatique	14 (2,2)	2 (0,5)	4 (1,3)
Autre	11 (1,7)	2 (0,5)	8 (2,6)
Origine ethnique, n (%)			
Hispanique ou latino-américaine	32 (5,1)	7 (1,7)	28 (9,2)

Caractéristiques	SAPPHIRE-I N = 631	PEARL-III N = 419	PEARL-IV N = 305
Aucune des précédentes	599 (94,9)	412 (98,3)	277 (90,8)
Indice de masse corporelle, n (%)			
< 30 kg/m ²	529 (83,8)	350 (83,5)	245 (80,3)
≥ 30 kg/m ²	102 (16,2)	69 (16,5)	60 (19,7)
Sous-type du VHC, n (%)			
1a	427 (67,7)	S.O.	304 (99,7)
1b	204 (32,3)	419 (100)	1 (0,3)
ARN du VHC au départ, taux			
Moyenne ± É-T (log ₁₀ UI/mL)	6,42 ± 0,63	6,31 ± 0,72	6,57 ± 0,63
< 800 000 UI/mL, n (%)	132 (20,9)	112 (26,7)	41 (13,4)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	499 (79,1)	307 (73,3)	264 (86,6)
IL28B, n (%)			
Génotype CC	194 (30,7)	88 (21,0)	94 (30,8)
Génotype non CC	437 (69,3)	331 (79,0)	211 (69,2)
Stade de la fibrose au départ, n (%)			
F0-F1	479 (75,9)	291 (69,6)	195 (63,9)
F2	97 (15,4)	85 (20,3)	56 (18,4)
≥ F3	55 (8,7)	42 (10,0)	54 (17,7)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, n (%)			
Non	535 (84,8)	380 (90,7)	242 (79,3)
Oui	96 (15,2)	39 (9,3)	63 (20,7)

S.O. = sans objet.

Résultats des études

Le **Tableau 14** présente les taux de RVS₁₂ chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines dans le cadre des études SAPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV. Tous les groupes de traitement ont satisfait au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité. Dans l'étude PEARL-III, HOLKIRA PAK sans ribavirine a procuré des taux de RVS₁₂ (100 %) semblables à ceux obtenus avec HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine (99,5 %). Dans l'étude PEARL-IV, HOLKIRA PAK sans ribavirine n'a pas satisfait aux critères préétablis de non-infériorité à HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine.

Tableau 14. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPHIRE-I Génotype 1	PEARL-III Sous-type 1b		PEARL-IV Sous-type 1a	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 473 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 210 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 209 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV** N = 100 % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 205 % (n/N)
Taux global de RVS ₁₂	96 (456/473)	99 (209/210)	100 (209/209)	97 (97/100)	90 (185/205)
IC à 95 %	94,7 – 98,1	98,6 – 100	98,2 – 100	93,7 – 100	86,2 – 94,3
VHC de sous-type 1a	96 (308/322)	S.O.	S.O.	97 (97/100)	90 (184/204)
VHC de sous-type 1b	98 (148/151)	99 (209/210)	100 (209/209)	S.O.	S.O.
Résultats chez les patients sans RVS₁₂					
ÉV pendant le traitement ^a	< 1 (1/473) ^d	<1 (1/210)	0	1 (1/100)	3 (6/205)
Rechute ^b	2 (7/463) ^d	0	0	1 (1/98)	5 (10/194)
Autres ^c	2 (9/473)	0	0 (0/209)	1 (1/100)	2 (4/205)

IC = intervalle de confiance, Év = échec virologique, S.O. = sans objet, RBV = ribavirine

* Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b sans cirrhose, HOLKIRA PAK seul pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

** Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1a sans cirrhose, HOLKIRA PAK en association avec la RBV pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

- L'échec virologique 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.
- 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 patients ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 semaines de traitement.
- La catégorie Autres comprend les patients qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex., valeurs des taux d'ARN du VHC manquantes au cours de la période de RVS₁₂).
- Aucun patient atteint d'une infection par le VHC de sous-type 1b n'a connu d'échec virologique pendant le traitement, et un patient atteint d'une infection par le VHC de sous-type 1b a subi une rechute.

Le **Tableau 15** présente les taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1 et n'ayant jamais été traités auparavant.

Tableau 15. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPPHIRE-I Génotype 1	PEARL-III Sous-type 1b		PEARL-IV Sous-type 1a	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 473 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 210 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 209 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV** N = 100 % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 205 % (n/N)
IL28B					
Génotype CC	97 (139/144)	100 (44/44)	100 (44/44)	100 (31/31)	97 (61/63)
Génotype non CC	96 (317/329)	99 (165/166)	100 (165/165)	96 (66/69)	87 (124/142)
Sexe					
Féminin	98 (197/202)	99 (103/104)	100 (123/123)	100 (30/30)	95 (72/76)
Masculin	96 (259/271)	100 (106/106)	100 (86/86)	96 (67/70)	88 (113/129)
Âge					
< 65 ans	97 (438/454)	99 (195/196)	100 (190/190)	97 (87/90)	90 (172/192)
≥ 65 ans	95 (18/19)	100 (14/14)	100 (19/19)	100 (10/10)	100 (13/13)
Race					
Noire	96 (27/28)	100 (11/11)	100 (11/11)	100 (10/10)	85 (23/27)
Non noire	96 (429/445)	99 (198/199)	100 (197/197)	97 (87/90)	91 (162/178)
Origine ethnique					
Hispanique ou latino-américaine	93 (25/27)	100 (2/2)	100 (5/5)	90 (9/10)	89 (16/18)
Aucune des précédentes	97 (431/446)	99 (207/208)	100 (204/204)	98 (88/90)	90 (169/187)
Indice de masse corporelle					
< 30 kg/m ²	97 (390/402)	100 (182/182)	100 (168/168)	99 (78/79)	92 (153/166)
≥ 30 kg/m ²	92 (65/71)	96 (27/28)	100 (41/41)	90 (19/21)	82 (32/39)
ARN du VHC au départ, taux					
< 800 000 UI/mL	98 (102/104)	100 (51/51)	100 (61/61)	100 (8/8)	91 (30/33)
≥ 800 000 UI/mL	96 (354/369)	99 (158/159)	100 (148/148)	97 (89/92)	90 (155/172)

Résultats du traitement	SAPPHIRE-I Génotype 1	PEARL-III Sous-type 1b		PEARL-IV Sous-type 1a	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 473 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 210 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 209 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV** N = 100 % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 205 % (n/N)
Stade de la fibrose au départ					
F0-F1	97 (353/363)	99 (149/150)	100 (141/141)	97 (61/63)	92 (122/132)
F2	94 (66/70)	100 (38/38)	100 (47/47)	95 (20/21)	83 (29/35)
≥ F3	93 (37/40)	100 (22/22)	100 (20/20)	100 (16/16)	89 (34/38)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire					
Non	97 (390/403)	99 (189/190)	100 (190/190)	96 (80/83)	89 (142/159)
Oui	94 (66/70)	100 (20/20)	100 (19/19)	100 (17/17)	93 (43/46)

* Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b sans cirrhose, HOLKIRA PAK seul pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

** Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1a sans cirrhose, HOLKIRA PAK en association avec la RBV pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

RBV = ribavirine

Ces caractéristiques initiales du virus (sous-type du génotype 1, charge virale au départ) et de l'hôte (sexe, race, origine ethnique, âge, allèle de l'IL28B, indice de masse corporelle au départ, antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, stade de la fibrose) n'étaient pas associées à des taux inférieurs de RVS₁₂ dans les sous-groupes.

En outre, les patients dont la dose de ribavirine avait été modifiée n'ont pas obtenu des taux de RVS₁₂ inférieurs.

Études cliniques chez des adultes ayant déjà été traités

L'étude SAPHIRE-II était une étude multicentrique internationale, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo, menée chez 394 patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant pas obtenu de RVS lors d'un traitement antérieur par l'interféron pégylé et la ribavirine (IFN-peg/RBV). HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine a été administré pendant 12 semaines. Les patients affectés de façon aléatoire au placebo ont reçu un placebo pendant 12 semaines, après quoi ils ont reçu HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine pendant 12 semaines.

L'étude PEARL-II était une étude multicentrique internationale à répartition aléatoire et ouverte, menée chez 179 adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de sous-type 1b, exempts de cirrhose et n'ayant pas obtenu de RVS lors d'un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients des études SAPPHERE-II et PEARL-II ayant déjà été traités auparavant sont présentées au **Tableau 16**.

Tableau 16. Données démographiques et caractéristiques initiales des patients des études SAPPHERE-II et PEARL-II exempts de cirrhose et ayant déjà été traités auparavant

Caractéristiques	SAPPHERE-II N = 394	PEARL-II N = 179
Âge (années)		
Médiane (plage)	54 (19 – 71)	57 (26 – 70)
Sexe, n (%)		
Masculin	227 (57,6)	97 (54,2)
Féminin	167 (42,4)	82 (45,8)
Race, n (%)		
Blanche	355 (90,1)	165 (92,2)
Noire ou afro-américaine	32 (8,1)	7 (3,9)
Asiatique	6 (1,5)	3 (1,7)
Autre	1 (0,3)	4 (2,3)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou latino-américaine	25 (6,3)	3 (1,7)
Aucune des précédentes	369 (93,7)	176 (98,3)
Indice de masse corporelle, n (%)		
< 30 kg/m ²	316 (80,2)	140 (78,2)
≥ 30 kg/m ²	78 (19,8)	39 (21,8)
Sous-type du VHC, n (%)		
1a	230 (58,4)	S.O.
1b	163 (41,4)	179 (100)
ARN du VHC au départ, taux		
Moyenne ± É-T (log ₁₀ UI/mL)	6,55 ± 0,52	6,51 ± 0,55
< 800 000 UI/mL, n (%)	51 (12,9)	22 (12,3)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	343 (87,1)	157 (87,7)
IL28B, n (%)		
Génotype CC	41 (10,4)	17 (9,5)
Génotype non CC	353 (89,6)	162 (90,5)
Type de réponse à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV, n (%)		
Réponse nulle	193 (49,0)	63 (35,2)
Pas de réponse / réponse partielle	86 (21,8)	51 (28,5)
Rechute	115 (29,2)	65 (36,3)
Stade de la fibrose au départ, n (%)		
F0-F1	267 (67,8)	122 (68,2)

Caractéristiques	SAPPHIRE-II N = 394	PEARL-II N = 179
F2	70 (17,8)	32 (17,9)
≥ F3	57 (14,5)	25 (14,0)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, n (%)		
Non	313 (79,4)	156 (87,2)
Oui	81 (20,6)	23 (12,8)

S.O. = sans objet, RBV = ribavirine

Résultats des études

Le **Tableau 17** présente les taux de RVS₁₂ observés chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 et ayant déjà été traités, qui ont reçu HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine pendant 12 semaines dans le cadre des études SAPPHIRE-II et PEARL-II, et HOLKIRA PAK seul dans l'étude PEARL-II. Tous les groupes de traitement ont satisfait au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 17. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-II et PEARL-II chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et ayant déjà été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPPHIRE-II Génotype 1	PEARL-II Sous-type 1b	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 297 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 88 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 91 % (n/N)
Taux global de RVS₁₂	96 (286/297)	98 (85/88)	100 (91/91)
IC à 95 %	94,1 – 98,4	94,6 – 100	95,9 – 100
VHC de sous-type 1a	96 (166/173)	S.O.	S.O.
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	95 (83/87)	S.O.	S.O.
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (36/36)	S.O.	S.O.
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	94 (47/50)	S.O.	S.O.
VHC de sous-type 1b	97 (119/123)	98 (86/88)	100 (91/91)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	95 (56/59)	97 (30/31)	100 (32/32)
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (28/28)	96 (24/25)	100 (26/26)
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	97 (35/36)	100 (32/32)	100 (33/33)
Résultats chez les patients sans RVS₁₂			

Résultats du traitement	SAPPHIRE-II Génotype 1	PEARL-II Sous-type 1b	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 297 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 88 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 91 % (n/N)
ÉV pendant le traitement ^a	0	0	0
Rechute ^b	2 (7/293)	0	0
Autres ^c	1 (4/297)	2 (2/88)	0

IC = intervalle de confiance, Év = échec virologique, S.O. = sans objet, RBV = ribavirine.

* Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b sans cirrhose, HOLKIRA PAK seul pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

- L'échec virologique 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.
- 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 patients ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 semaines de traitement.
- La catégorie Autres comprend les patients qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex., valeurs des taux d'ARN du VHC manquantes au cours de la période de RVS₁₂).

Le **Tableau 18** présente les taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-II et PEARL-II chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1 et ayant déjà été traités auparavant.

Tableau 18. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-II et PEARL-II chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et ayant déjà été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPPHIRE-II Génotype 1	PEARL-II Sous-type 1b	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 297 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 88 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 91 % (n/N)
IL28B			
Génotype CC	91 (31/34)	100 (10/10)	100 (7/7)
Génotype non CC	97 (255/263)	97 (76/78)	100 (84/84)
Sexe			
Féminin	97 (126/130)	98 (44/45)	100 (37/37)
Masculin	96 (160/167)	98 (42/43)	100 (54/54)
Âge			
< 65 ans	97 (269/277)	97 (71/73)	100 (76/76)
≥ 65 ans	85 (17/20)	100 (15/15)	100 (15/15)

Résultats du traitement	SAPPHIRE-II Génotype 1	PEARL-II Sous-type 1b	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 297 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 88 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 91 % (n/N)
Race			
Noire	95 (21/22)	100 (3/3)	100 (5/5)
Non noire	96 (265/275)	98 (83/85)	100 (86/86)
Origine ethnique			
Hispanique ou latino-américaine	95 (21/22)	50 (1/2)	100 (1/1)
Aucune des précédentes	96 (265/275)	99 (85/86)	100 (90/90)
Indice de masse corporelle			
< 30 kg/m ²	97 (231/238)	97 (69/71)	100 (69/69)
≥ 30 kg/m ²	93 (55/59)	100 (17/17)	100 (22/22)
ARN du VHC au départ, taux			
< 800 000 UI/mL	100 (42/42)	100 (13/13)	100 (9/9)
≥ 800 000 UI/mL	96 (244/255)	97 (73/75)	100 (82/82)
Stade de la fibrose au départ			
F0-F1	98 (197/202)	97 (61/63)	100 (59/59)
F2	94 (50/53)	100 (13/13)	100 (19/19)
≥ F3	93 (39/42)	100 (12/12)	100 (13/13)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire			
Non	96 (220/229)	99 (72/73)	100 (83/83)
Oui	97 (66/68)	93 (14/15)	100 (8/8)

* Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b sans cirrhose, HOLKIRA PAK seul pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

RBV = ribavirine

Ces caractéristiques initiales du virus (sous-type du génotype 1, charge virale au départ) et de l'hôte (réponse à un traitement antérieur, sexe, race, origine ethnique, âge, allèle de l'IL28B, indice de masse corporelle au départ, antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, stade de la fibrose) n'étaient pas associées à des taux inférieurs de RVS₁₂ dans les sous-groupes.

En outre, les patients dont la dose de ribavirine avait été modifiée n'ont pas obtenu des taux de RVS₁₂ inférieurs.

Études cliniques chez des patients atteints de cirrhose

L'étude TURQUOISE-II était une étude multicentrique internationale ouverte à répartition aléatoire menée exclusivement chez 380 patients infectés par le VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose (classe A de Child-Pugh) qui n'avaient jamais été traités ou qui n'avaient pas obtenu de

RVS lors d'un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV. HOLKIRA PAK a été administré en association avec la ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

L'étude TURQUOISE-III était une étude multicentrique et ouverte de phase IIIb, à groupe unique, qui a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'HOLKIRA PAK administré pendant 12 semaines chez des adultes infectés par le VHC de sous-type 1b et présentant une cirrhose compensée qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'IFN-peg/RBV.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients des études TURQUOISE-II et TURQUOISE-III infectés par le VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose sont présentées au **Tableau 19**.

Tableau 19. Données démographiques et caractéristiques initiales des patients des études TURQUOISE-II et TURQUOISE-III atteints de cirrhose

Caractéristiques	TURQUOISE-II HOLKIRA PAK + RBV N = 380	TURQUOISE-III HOLKIRA PAK N = 60
Âge (années)		
Médiane (plage)	58 (21 – 71)	60,5 (26 – 78)
Sexe, n (%)		
Masculin	267 (70,3)	37 (61,7)
Féminin	113 (29,7)	23 (38,3)
Race, n (%)		
Blanche	360 (94,7)	52 (86,7)
Noire ou afro-américaine	12 (3,2)	7 (11,7)
Asiatique	8 (2,1)	0
Origine ethnique		
Hispanique ou latino-américaine	45 (11,8)	3 (5,0)
Aucune des précédentes	335 (88,2)	57 (95,0)
Indice de masse corporelle		
< 30 kg/m ²	272 (71,6)	43 (71,7)
≥ 30 kg/m ²	108 (28,4)	17 (28,3)
Sous-type du VHC, n (%)		
1a	261 (68,7)	0
1b	119 (31,3)	60 (100)
ARN du VHC au départ, taux		
Moyenne ± É-T (log ₁₀ UI/mL)	6,47 ± 0,58	6,57 (0,6)
< 800 000 UI/mL, n (%)	53 (13,9)	5 (8,3)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	327 (86,1)	55 (91,7)

Caractéristiques	TURQUOISE-II HOLKIRA PAK + RBV N = 380	TURQUOISE-III HOLKIRA PAK N = 60
Traitement antérieur contre le VHC		
Jamais traités	160 (42,1)	27 (45,0)
Traités antérieurement avec l'IFN-peg/RBV, n (%)	220 (57,9)	33 (55,0)
Réponse nulle	137 (36,1)	7 (21,2)
Réponse partielle	31 (8,2)	5 (15,2)
Rechute	52 (13,7)	3 (9,1)
Autres échecs du traitement par l'IFN-peg/RBV	S.O.	18 (54,5) ⁺
IL28B, n (%)		
Génotype CC	69 (18,2)	10 (16,7)
Génotype CT	237 (62,4)	36 (60,0)
Génotype TT	74 (19,5)	14 (23,3)
Numération plaquettaire au départ, n (%)		
< 90 x10 ⁹ /L	56 (14,7)	13 (21,7)
≥ 90 x10 ⁹ /L	324 (85,3)	47 (78,3)
Taux d'albumine au départ, n (%)		
< 35 g/L	43 (11,3)	10 (16,7)
≥ 35 g/L	337 (88,7)	50 (83,3)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, n (%)		
Non	286 (75,3)	43 (71,7)
Oui	94 (24,7)	17 (28,3)

RBV = ribavirine

S.O. = sans objet

⁺ Les autres échecs du traitement par l'IFN-peg/RBV comprenaient les cas moins bien documentés d'absence de réponse, de rechute/échappement virologique ou d'autres échecs du traitement par l'IFN-peg.

Résultats de l'étude

Le **Tableau 20** présente les taux de RVS₁₂ chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 atteints de cirrhose qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'IFN-peg/RBV dans les études TURQUOISE-II et TURQUOISE-III. Tous les groupes de traitement ont satisfait au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 20. Taux de RVS₁₂ notés dans les études TURQUOISE-II et TURQUOISE-III chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par l'IFN-peg/RBV

Résultats du traitement	TURQUOISE-II		TURQUOISE-III
	HOLKIRA PAK avec RBV		HOLKIRA PAK
	12 semaines*	12 semaines	12 semaines
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
Taux global de RVS₁₂	92 (191/208) ^d	97 (166/172) ^d	100 (60/60)
IC à 97,5 %	87,6 – 96,1	93,4 – 99,6	S.O.
IC à 95 %	S.O.	S.O.	94,0 – 100,0
VHC de sous-type 1a	89 (124/140)	95 (115/121)	S.O.
Jamais traités	92 (59/64)	95 (53/56)	S.O.
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	80 (40/50)	93 (39/42)**	S.O.
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (11/11)	100 (10/10)	S.O.
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	93 (14/15)	100 (13/13)	S.O.
VHC de sous-type 1b	99 (67/68)	100 (51/51)	100 (60/60)
Jamais traités	100 (22/22)	100 (18/18)	100 (27/27)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (25/25)	100 (20/20)	100 (7/7)
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	86 (6/7)	100 (3/3)	100 (5/5)
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (14/14)	100 (10/10)	100 (3/3)
Autres échecs du traitement par l'IFN-peg/RBV	S.O.	S.O.	100 (18/18) ⁺

Résultats du traitement	TURQUOISE-II		TURQUOISE-III
	HOLKIRA PAK avec RBV		HOLKIRA PAK
	12 semaines*	12 semaines	12 semaines
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
Résultats des patients sans RVS₁₂			
ÉV pendant le traitement ^a	< 1 (1/208)	2 (3/172)	0
Rechute ^b	6 (12/203)	< 1 (1/164)	0
Autres ^c	2 (4/208)	1 (2/172)	0

IC = intervalle de confiance, Év = échec virologique, RBV = ribavirine, S.O. = sans objet

* Un traitement de 12 semaines par HOLKIRA PAK en association avec la RBV est le schéma thérapeutique recommandé chez tous les patients atteints de cirrhose, sauf ceux qui sont infectés par le VHC de sous-type 1a et qui ont obtenu une réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV.

** Un traitement de 24 semaines par HOLKIRA PAK en association avec la RBV est recommandé chez les patients infectés par le VHC de sous-type 1a qui sont atteints de cirrhose et qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur (réponse nulle) par l'IFN-peg/RBV.

+ Les autres échecs du traitement par l'IFN-peg/RBV comprenaient les cas moins bien documentés d'absence de réponse, de rechute/échappement virologique ou d'autres échecs du traitement par l'IFN-peg.

a. L'échec virologique 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.

b. 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 patients ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 ou 22 semaines de traitement pour les patients affectés respectivement à 12 ou à 24 semaines de traitement.

c. La catégorie Autres comprend les patients qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex., valeurs des taux d'ARN du VHC manquantes au cours de la période de RVS₁₂).

Selon une analyse de régression logistique, la différence entre les groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p = 0,089$).

Le **Tableau 21** présente les taux de RVS₁₂ chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'IFN-peg/RBV.

Tableau 21. Taux de RVS₁₂ notés dans l'étude TURQUOISE-II et TURQUOISE-III chez certains sous-groupes de patients infectés par le VHC de génotype 1, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par l'IFN-peg/RBV

Sous-groupe	TURQUOISE-II		TURQUOISE-III
	HOLKIRA PAK + RBV		HOLKIRA PAK
	12 semaines N = 208	24 semaines N = 172	12 semaines N = 60
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
IL28B			
Génotype CC	94 (33/35)	97 (33/34)	100 (10/10)
Génotype non CC	91 (158/173)	96 (133/138)	100 (50/50)

Sous-groupe	TURQUOISE-II		TURQUOISE-III
	HOLKIRA PAK + RBV		HOLKIRA PAK
	12 semaines N = 208	24 semaines N = 172	12 semaines N = 60
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
Sexe			
Féminin	94 (58/62)	98(50/51)	100 (23/23)
Masculin	91 (133/146)	96 (116/121)	100 (37/37)
Âge			
< 65 ans	91 (166/182)	96 (143/149)	100 (45/45)
≥ 65 ans	96 (25/26)	100 (23/23)	100 (15/15)
Race			
Noire	100 (6/6)	83 (5/6)	100 (7/7)
Non noire	92 (185/202)	97 (161/166)	100 (53/53)
Origine ethnique			
Hispanique ou latino-américaine	84 (21/25)	95 (19/20)	100 (3/3)
Aucune des précédentes	93 (170/183)	97 (147/152)	100 (57/57)
Indice de masse corporelle			
< 30 kg/m ²	92 (135/146)	98 (123/126)	100 (43/43)
≥ 30 kg/m ²	90 (56/62)	93 (43/46)	100 (17/17)
ARN du VHC au départ, taux			
< 800 000 UI/mL	91 (31/34)	89 (17/19)	100 (5/5)
≥ 800 000 UI/mL	92 (160/174)	97 (149/153)	100 (55/55)
Numération plaquettaire au départ			
< 90 x 10 ⁹ /L	83 (25/30)	96 (25/26)	100 (13/13)
≥ 90 x 10 ⁹ /L	93 (166/178)	97 (141/146)	100 (47/47)
Taux d'albumine au départ			
< 35 g/L	84 (21/25)	89 (16/18)	100 (10/10)
≥ 35 g/L	93 (170/183)	97 (150/154)	100 (50/50)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire			
Non	91 (143/157)	97 (125/129)	100 (43/43)
Oui	94 (48/51)	95 (41/43)	100 (17/17)

Les patients dont la dose de ribavirine avait été modifiée n'ont pas obtenu des taux de RVS₁₂ inférieurs.

Analyses groupées des études cliniques

Durabilité de la réponse

Au total, on disposait des données sur l'ARN du VHC chez 660 patients des études cliniques de phases II et III pour l'évaluation de la RVS₁₂ et de la RVS₂₄. Chez ces patients, la valeur prédictive positive de la RVS₁₂ pour la RVS₂₄ était de 99,8 %.

Analyse groupée de l'efficacité

Au cours des études cliniques de phase III, 1088 6 patients (dont 194 atteints de cirrhose) ont reçu le schéma thérapeutique recommandé selon leur sous-type du VHC, la présence ou l'absence de cirrhose et le traitement antérieur. Le **Tableau** présente les taux de RVS chez ces patients. Chez les patients qui ont reçu le schéma thérapeutique recommandé au cours des études cliniques de phase III, 97 % ont obtenu une RVS (95 % avec cirrhose et 97 % sans cirrhose), tandis que 0,6 % ont présenté un échappement virologique et 1,5 %, une rechute après le traitement.

Tableau 22. Taux de RVS pour les schémas thérapeutiques recommandés

	Sous-type 1a		Sous-type 1b	
	Sans cirrhose HOLKIRA PAK avec RBV	Avec cirrhose HOLKIRA PAK avec RBV	Sans cirrhose HOLKIRA PAK	Avec cirrhose HOLKIRA PAK
	12 semaines	12 semaines*	12 semaines	12 semaines
Jamais traités	96 % (403/420)	92 % (61/66)	100 % (210/210)	100 % (27/27)
Déjà traités	96 % (166/173)	94 % (64/68)*	100 % (91/91)	100 % (33/33) ⁺
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	94 % (47/50)	93 % (14/15)	100 % (33/33)	100 % (3/3)
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 % (36/36)	100 % (11/11)	100 % (26/26)	100 % (5/5)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	95 % (83/87)	93 % (39/42) (24 semaines)	100 % (32/32)	100 % (7/7)
Autres échecs du traitement par l'IFN-peg/RBV	0	0	0	100 % (18/18) ⁺
TOTAL	96 % (569/593)	93 % (125/134)*	100 % (301/301)	100 % (60/60)

* Tous les patients ont été traités pendant 12 semaines, à l'exception des patients infectés par le VHC de sous-type 1a et atteints de cirrhose qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur (réponse nulle), lesquels ont été traités pendant 24 semaines.

⁺ Les autres échecs du traitement par l'IFN-peg/RBV comprenaient les cas moins bien documentés d'absence de réponse, de rechute/échappement virologique ou d'autres échecs du traitement par l'IFN-peg.

RBV = ribavirine

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

Au cours des études cliniques de phase III, 91,5 % des patients n'ont pas eu besoin d'ajustements de la dose de ribavirine pendant le traitement. Chez les 8,5 % de patients dont la dose de ribavirine a été ajustée durant le traitement, le taux de RVS (98,5 %) était comparable à celui des patients dont la dose de ribavirine initiale a été maintenue pendant tout le traitement.

Étude clinique chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 (TURQUOISE-I)

Dans une étude clinique ouverte (TURQUOISE-I), l'innocuité et l'efficacité d'un traitement de 12 ou de 24 semaines par HOLKIRA PAK et la ribavirine ont été évaluées chez 63 patients présentant à la fois une infection chronique par le VHC de génotype 1 et une infection par le VIH-1. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour obtenir les recommandations posologiques chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1. Les patients recevaient un traitement antirétroviral stable contre le VIH-1, contenant de l'atazanavir ou du raltégravir potentialisé par le ritonavir et administré en concomitance avec un traitement de base composé de ténofovir et d'emtricitabine ou de lamivudine.

L'âge médian des patients traités (N = 63) était de 51 ans (plage : 31 à 69); 24 % des patients étaient de race noire; 81 % avaient un génotype IL28B non CC; 19 % présentaient une cirrhose compensée; 67 % n'avaient jamais été traités contre le VHC; 33 % avaient connu un échec lors d'un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV et 89 % présentaient une infection par le VHC de sous-type 1a.

Résultats de l'étude

Le **Tableau 23** présente les taux de RVS₁₂ chez les patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 dans l'étude TURQUOISE-I.

Tableau 23. Taux de RVS₁₂ chez les patients co-infectés par le VIH-1 dans l'étude TURQUOISE-I

	Groupe A 12 semaines N = 31	Groupe B 24 semaines N = 32
RVS ₁₂ , n/N (%)	29/31 (93,5)	29/32 (90,6)
IC à 95 %	79,3 – 98,2	75,8 – 96,8
Résultats des patients sans RVS ₁₂		
Échec virologique pendant le traitement ^a	0	1
Rechute après le traitement ^b	1	2 ^c
Autres ^d	1	0

a. L'échec virologique 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 log₁₀ 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.

b. 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 patients ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 semaines de traitement.

-
- c. Ces échecs virologiques semblent être imputables à une réinfection selon l'analyse phylogénétique d'échantillons recueillis au départ et lors de l'échec virologique.
 - d. La catégorie Autres comprend les patients qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex., valeurs des taux d'ARN du VHC manquantes au cours de la période de RVS₁₂).
-

Les taux de RVS₁₂ observés dans le cadre de l'étude TURQUOISE-I chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 concordaient avec ceux des études cliniques de phase III chez des patients infectés uniquement par le VHC. Cinquante et un des 56 (91,1 %) patients présentant une infection par le VHC de sous-type 1a et les sept patients (100 %) présentant une infection par le VHC de sous-type 1b ont obtenu une RVS₁₂. Cinq des six (83,3 %) patients de chaque groupe présentant une cirrhose compensée ont obtenu une RVS₁₂.

Étude clinique chez des receveurs d'une greffe de foie (CORAL-I)

L'innocuité et l'efficacité du traitement associant HOLKIRA PAK et la ribavirine ont été évaluées chez 34 receveurs d'une greffe de foie infectés par le VHC de génotype 1 et dont la greffe remontait à au moins 12 mois au moment de l'admission à l'étude. Les principaux objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'innocuité du médicament et le pourcentage de patients obtenant une RVS₁₂ après 24 semaines de traitement par HOLKIRA PAK et la ribavirine. La dose initiale de ribavirine a été laissée à la discrétion de l'investigateur, et la dose la plus souvent choisie se situait dans l'intervalle de 600 à 800 mg par jour au début et à la fin du traitement par HOLKIRA PAK.

Résultats de l'étude

Trente-quatre patients (29 présentant une infection par le VHC de sous-type 1a, et cinq, une infection par le VHC de sous-type 1b) qui n'avaient pas reçu de traitement contre le VHC après la greffe et dont le score de fibrose METAVIR était de F2 ou moins ont été admis à l'étude. Trente-trois des 34 patients (97,1 %) ont obtenu une RVS₁₂ (96,6 % des patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1a et 100 % des patients atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b). Un patient infecté par le VHC de sous-type 1a a subi une rechute après le traitement.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

HOLKIRA^{MC} PAK (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir) contient trois 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. Dans une épreuve sur répliquons de VHC en culture cellulaire, l'ombitasvir a montré une concentration efficace médiane (CE₅₀) de 14,1 et de 5,0 pM contre le VHC des sous-types 1a et 1b, respectivement.

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 inhibe l'activité protéolytique des protéases NS3/4A recombinantes du VHC des sous-types 1a et 1b à des concentrations inhibitrices médianes (CI₅₀) respectives de 0,18 nM et de 0,43 nM.

Dasabuvir

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN-polymérase ARN-dépendante du VHC encodée par le gène NS5B et essentielle à la réplication du génome viral. Dans une épreuve biochimique, le dasabuvir inhibe l'activité polymérase des enzymes NS5B recombinantes du VHC des sous-types 1a et 1b à des CI₅₀ respectives de 2,8 nM et de 10,7 nM.

Activité en culture cellulaire et (ou) épreuves biochimiques

Ombitasvir

Les CE₅₀ de l'ombitasvir pour les souches des sous-types 1a-H77 et 1b-Con1 étaient respectivement de 14,1 pM et de 5 pM dans une épreuve sur réplicons de VHC en culture cellulaire. L'activité de l'ombitasvir a été atténuée de 11 à 13 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans une épreuve sur réplicons de VHC en culture cellulaire, les CE₅₀ moyennes de l'ombitasvir pour des réplicons d'une série d'isolats des sous-types 1a et 1b contenant NS5A et n'ayant jamais été soumis à un traitement se sont établies respectivement à 0,66 pM (plage de 0,35 à 0,88 pM; n = 11) et à 1,0 pM (plage de 0,74 à 1,5 pM; n = 11). L'ombitasvir a montré des CE₅₀ de 12 pM, 4,3 pM, 19 pM, 1,7 pM, 0,38 pM, 3,2 pM et 366 pM pour des lignées porteuses de réplicons construits avec NS5A provenant d'isolats uniques des sous-types 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a et 6a, respectivement.

Paritaprévir

Les CE₅₀ du paritaprévir pour les souches des sous-types 1a-H77 et 1b-Con1 étaient respectivement de 1,0 nM et de 0,21 nM dans une épreuve sur réplicons de VHC en culture cellulaire. L'activité du paritaprévir a été atténuée de 24 à 27 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans une épreuve sur réplicons de VHC en culture cellulaire, les CE₅₀ moyennes du paritaprévir pour des réplicons d'une série d'isolats des sous-types 1a et 1b contenant NS3 et n'ayant jamais été soumis à un traitement se sont établies respectivement à 0,86 nM (plage de 0,43 à 1,87 nM; n = 11) et à 0,06 nM (plage de 0,03 à 0,09 nM; n = 9). Le paritaprévir a montré une CE₅₀ de 5,3 nM pour la lignée cellulaire porteuse du réplicon 2a-JFH-2 et des CE₅₀ de 19 nM, 0,09 nM, 0,015 nM et 0,68 nM pour des lignées porteuses de réplicons contenant NS3 provenant d'isolats uniques des sous-types 3a, 4a, 4d et 6a, respectivement. Dans une épreuve biochimique, le paritaprévir a inhibé l'activité des enzymes NS3/4A provenant d'isolats uniques des sous-types 2a, 2b, 3a et 4a à des CI₅₀ de 2,4 nM, 6,3 nM, 14,5 nM et 0,16 nM, respectivement.

Dasabuvir

Les CE₅₀ du dasabuvir pour les souches des sous-types 1a-H77 et 1b-Con1 étaient respectivement de 7,7 nM et de 1,8 nM dans une épreuve sur réplicons de VHC en culture cellulaire. L'activité du dasabuvir contre le réplicon a été atténuée de 12 à 13 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans une épreuve sur réplicons de VHC en culture cellulaire, les CE₅₀ moyennes du dasabuvir pour des réplicons d'une série d'isolats des sous-types 1a et 1b contenant NS5B et n'ayant jamais été soumis à un traitement se sont établies respectivement à 0,77 nM (plage de 0,4 à 2,1 nM; n = 11) et à 0,46 nM (plage de 0,2 à 2 nM; n = 10). Dans une épreuve biochimique, le dasabuvir a inhibé une série de polymérasés des sous-types 1a et 1b à une CI₅₀ moyenne de 4,2 nM (plage de 2,2 à 10,7 nM; n = 7).

Ritonavir

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

Activité en association *in vitro*

Toutes les associations de deux molécules parmi le paritaprèvir, l'ombitasvir, le dasabuvir et la ribavirine ont eu des effets additifs, voire synergiques, sur l'inhibition de réplicons du VHC de génotype 1 à la majorité des concentrations de médicaments étudiées dans les épreuves en culture cellulaire de courte durée. La capacité des cellules résistantes aux médicaments de former des colonies en présence d'un seul médicament ou d'une association de médicaments a été évaluée dans une épreuve de survie à long terme du réplicon. Le paritaprèvir, l'ombitasvir et le dasabuvir utilisés en association de deux produits à des concentrations 10 fois supérieures à leur CE₅₀ respective ont permis de réduire de plus de 100 fois le nombre de colonies comparativement à chaque médicament utilisé seul. Lorsque les trois médicaments ont été utilisés en association à des concentrations cinq fois plus élevées que leur CE₅₀ respective, aucune colonie résistante aux médicaments n'a survécu.

Résistance en culture cellulaire

Les phénotypes de la résistance au paritaprèvir, à l'ombitasvir ou au dasabuvir conférée respectivement par des variants de NS3, de NS5A ou de NS5B sélectionnés en culture cellulaire ou mis en évidence dans des études cliniques de phase IIb et de phase III ont été caractérisés à l'aide des réplicons des sous-types 1a ou 1b appropriés.

Dans le sous-type 1a, les substitutions F43L, R155K, A156T et D168A/H/V/Y dans la protéine NS3 du VHC ont réduit la sensibilité au paritaprèvir. Dans le réplicon de sous-type 1a, l'activité du paritaprèvir a été réduite 20 fois, 37 fois et 17 fois, respectivement, par les substitutions F43L, R155K et A156T. L'activité du paritaprèvir a été réduite 96 fois par la substitution D168V et 50 à 219 fois par chacune des autres substitutions de D168. L'activité du paritaprèvir à l'égard du sous-type 1a n'a pas été significativement réduite (3 fois ou moins) en présence d'une seule des substitutions V36A/M, V55I, Y56H, Q80K ou E357K. Les doubles variants, entre autres les combinaisons de V36M, Y56H ou E357K avec R155K ou avec une substitution de D168, ont réduit l'activité du paritaprèvir de deux à trois fois plus qu'une seule des substitutions R155K ou D168. Dans le cas du sous-type 1b, les substitutions R155Q, D168H, D168V ainsi que la double

substitution Y56H et D168V dans la protéine NS3 du VHC a réduit la sensibilité au paritaprévir. Dans le réplicon de sous-type 1b, l'activité du paritaprévir a été réduite 76 fois et 159 fois, respectivement, par les substitutions D168H et D168V. La substitution Y56H n'a pu être évaluée lorsqu'elle était seule en raison de la piètre capacité de réplication; toutefois, l'association des substitutions Y56H et D168V réduit l'activité du paritaprévir 2472 fois.

Dans le sous-type 1a, les substitutions M28T/V, Q30R, H58D, Y93C/H/N et M28V + Q30R dans la protéine NS5A du VHC ont réduit la sensibilité à l'ombitasvir. Dans le réplicon de sous-type 1a, l'activité de l'ombitasvir a été réduite 58 fois et 243 fois par les substitutions M28V et H58D, respectivement, ainsi que 800 fois et 1675 fois par les substitutions Q30R et Y93C, respectivement. Les substitutions Y93H, Y93N ou M28V, lorsqu'elles étaient présentes en même temps que la substitution Q30R, ont réduit de plus de 40 000 fois l'activité de l'ombitasvir. Dans le sous-type 1b, les substitutions L31F/V ainsi que Y93H seules ou en association avec les substitutions L28M, R30Q, L31F/M/V ou P58S dans la protéine NS5A du VHC ont réduit la sensibilité à l'ombitasvir. Dans le réplicon de sous-type 1b, l'activité de l'ombitasvir a été réduite de moins de 10 fois par des variants aux positions 30 et 31 de la séquence des acides aminés. L'activité de l'ombitasvir a été réduite 77 fois, 284 fois et 142 fois contre les sous-types 1b porteurs des substitutions Y93H, R30Q en association avec Y93H et L31M en association avec Y93H, respectivement. Toutes les autres doubles substitutions comprenant Y93H et une autre aux positions 28, 31 ou 58 ont réduit de plus de 400 fois l'activité de l'ombitasvir.

Dans le sous-type 1a, les substitutions C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R et Y561H dans la protéine NS5B du VHC ont réduit la sensibilité au dasabuvir. Dans le réplicon de sous-type 1a, l'activité du dasabuvir a été réduite de 21 à 32 fois par les substitutions M414T, S556G ou Y561H, de 152 à 261 fois par les substitutions A553T, G554S ou S556R, et de 1472 fois et 975 fois, respectivement, par les substitutions C316Y et Y448H. Les substitutions G558R et D559G/N sont des variants apparus en cours de traitement, mais leur effet sur l'activité du dasabuvir n'a pu être évalué en raison d'une piètre capacité de réplication. Dans le sous-type 1b, les substitutions C316N, C316Y, M414T, Y448H et S556G dans la protéine NS5B du VHC ont réduit la sensibilité au dasabuvir. L'activité du dasabuvir a été réduite 5 fois et 11 fois par les substitutions C316N et S556G, respectivement, 46 fois par M414T ou Y448H, et 1569 fois par la substitution C316Y dans le réplicon de sous-type 1b. Le dasabuvir a conservé toute son activité contre les réplicons contenant les substitutions S282T dans le site de liaison du nucléoside, M423T dans la région inférieure du pouce (Thumb II) et P495A/S, P496S ou V499A dans la région supérieure du pouce (Thumb I).

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

Une analyse groupée de patients des études cliniques de phase IIb et de phase III traités par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine a été réalisée pour examiner l'association entre les substitutions/polymorphismes présents au départ dans les protéines NS3/4A, NS5A ou NS5B et l'issue du traitement par les schémas thérapeutiques recommandés.

Parmi les 500 échantillons et plus de sous-type 1a initiaux examinés dans cette analyse, les variants associés à une résistance les plus souvent observés présentaient les substitutions M28V (7,4 %) dans NS5A et S556G (2,9 %) dans NS5B. La substitution Q80K, bien qu'elle soit un polymorphisme très répandu de NS3 (41,2 % des échantillons), confère une résistance minimale au

paritaprévir. Les variants associés à une résistance aux positions R155 et D168 de la séquence d'acides aminés de NS3 ont rarement été observés (moins de 1 %) au départ. Parmi les 200 échantillons et plus de sous-type 1b initiaux examinés dans cette analyse, les variants associés à une résistance les plus souvent observés présentaient les substitutions Y93H (7,5 %) dans NS5A et C316N (17,0 %) ainsi que S556G (15 %) dans NS5B. Compte tenu du faible taux d'échec virologique observé avec les schémas thérapeutiques recommandés pour les patients infectés par le VHC des sous-types 1a et 1b, la présence de variants au départ semble avoir peu d'incidence sur la probabilité d'obtenir une RVS.

Résistance au cours des études cliniques

Sur les 2510 patients infectés par le VHC de génotype 1 des études cliniques de phase IIb et de phase III traités par un schéma contenant du paritaprévir, de l'ombitasvir et du dasabuvir avec ou sans ribavirine (pendant 8, 12 ou 24 semaines), 74 patients (3 %) au total ont connu un échec virologique (principalement une rechute après le traitement). Les variants apparus en cours de traitement et leur prévalence dans ces populations d'échec virologique sont présentés au **Tableau 24**. Parmi les 67 patients infectés par le virus de sous-type 1a, des variants de NS3 ont été observés chez 50 patients, des variants de NS5A, chez 46 patients, des variants de NS5B, chez 37 patients et des variants apparus en cours de traitement dans les trois cibles thérapeutiques, chez 30 patients. Parmi les sept patients infectés par le virus de sous-type 1b, des variants apparus en cours de traitement dans NS3 ont été observés chez quatre patients, dans NS5A, chez deux patients et à la fois dans NS3 et NS5A, chez un patient. Aucun patient infecté par le virus de sous-type 1b n'a présenté de variants apparus en cours de traitement dans les trois cibles thérapeutiques.

Tableau 24. Substitutions d'acides aminés apparues en cours de traitement dans l'analyse groupée des données recueillies sur le traitement par HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phase IIb et de phase III (N = 2510)

Cible	Substitutions d'acides aminés apparues en cours de traitement ^a	Sous-type 1a N = 67 ^b % (n)	Sous-type 1b N = 7 % (n)
NS3	V551 ^c	6 (4)	-
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	-
	R155K	13,4 (9)	-
	D168A	6 (4)	-
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	-
NS5A	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	-
	M28T	20,9 (14)	-
	M28V ^c	9 (6)	-
	Q30R ^c	40,3 (27)	-
	Y93H		28,6 (2)
NS5B	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	-
	A553T	6,1 (4)	-
	S556G	33,3 (22)	-
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	-

- Observées chez au moins deux patients infectés par le même sous-type.
- N = 66 pour la cible NS5B.
- Des substitutions ont été observées en association avec d'autres substitutions apparues en cours de traitement aux positions R155 ou D168 de NS3.
- Observées en association chez des patients infectés par le virus de sous-type 1b.
- Observées en association chez 6 % (4/67) des patients.

Remarque : Les variants suivants ont été sélectionnés en culture cellulaire, mais ne sont pas apparus en cours de traitement : les variants de NS3 A156T dans le sous-type 1a et R155Q ainsi que D168H dans le sous-type 1b; les variants de NS5A Y93C/H dans le sous-type 1a et L31F/V ou Y93H en association avec L28M, L31F/V ou P58S dans le sous-type 1b; les variants de NS5B Y448H dans le sous-type 1a et M414T ainsi que Y448H dans le sous-type 1b.

Persistance des substitutions associées à une résistance

La persistance des substitutions d'acides aminés associées à la résistance au paritaprévir, à l'ombitasvir et au dasabuvir dans les protéines NS3, NS5A et NS5B, respectivement, a été évaluée chez des patients infectés par le virus de sous-type 1a au cours des études de phase IIb. Les variants de NS3 V36A/M, R155K ou D168V apparus en cours de traitement et résistants au paritaprévir ont été observés chez 47 patients. Les variants de NS5A M28T, M28V ou Q30R apparus en cours de traitement et résistants à l'ombitasvir ont été observés chez 32 patients. Les

variants de NS5B M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N apparus en cours de traitement et résistants au dasabuvir ont été observés chez 34 patients.

Les variants de NS3 V36A/M et R155K et les variants de NS5B M414T et S556G étaient toujours détectables à la semaine 48 suivant le traitement, tandis que le variant de NS3 D168V et tous les autres variants de NS5B n'ont pas été observés à la semaine 48 suivant le traitement. Tous les variants de NS5A apparus en cours de traitement demeuraient détectables à la semaine 48 suivant le traitement. En raison du taux élevé de RVS à l'égard du sous-type 1b, les tendances quant à la persistance des variants de ce sous-type apparus en cours de traitement n'ont pu être établies.

Le fait qu'un virus contenant une substitution associée à une résistance ne soit pas détecté n'indique pas que le virus résistant n'est plus présent à un niveau d'importance clinique. L'impact clinique à long terme de l'apparition ou de la persistance d'un virus contenant des substitutions associées à une résistance à HOLKIRA PAK est inconnu.

Résistance croisée

On s'attend à une résistance croisée entre les inhibiteurs de la NS5A, les inhibiteurs de la protéase NS3/4A et les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B de même classe. Les effets d'un traitement antérieur par l'ombitasvir, le paritaprèvir ou le dasabuvir sur l'efficacité des autres inhibiteurs de la NS5A, des inhibiteurs de la protéase NS3/4A et des inhibiteurs de la NS5B n'ont pas été étudiés.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Paritaprèvir/ritonavir

L'association paritaprèvir/ritonavir a été bien tolérée dans les études de toxicité orale de doses répétées chez la souris (d'une durée allant 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 15, 60 et 210 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

Les effets indésirables associés au paritaprèvir/ritonavir se sont limités à la vésicule biliaire chez la souris et le chien. Dans une étude de six mois chez la souris, 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 paritaprèvir 30 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, malgré l'atteinte d'expositions allant jusqu'à 210 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.

Ombitasvir

L'ombitasvir a été bien toléré sans produire d'effets indésirables dans les études de toxicité orale de doses répétées chez la souris (d'une durée allant jusqu'à six mois), le rat (jusqu'à trois mois) et le chien (jusqu'à six mois). L'exposition plasmatique maximale d'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.

Dasabuvir

Le dasabuvir a été bien toléré dans les études de toxicité orale de doses répétées chez la souris (d'une durée allant jusqu'à trois mois), le rat (jusqu'à six mois), le chien (jusqu'à neuf mois) et le singe (jusqu'à un mois). La marge d'innocuité dans ces études était environ 30 fois supérieure chez les rongeurs (souris et rat), 120 fois supérieure chez le chien et 15 fois supérieure chez le singe, comparativement à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

Mutagenicité et carcinogénicité

Ombitasvir

L'ombitasvir et ses principaux métabolites inactifs chez l'humain (M29, M36) se sont révélés non génotoxiques dans les épreuves de mutagenicité 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 dans une étude de deux ans chez le rat jusqu'à des expositions à l'ombitasvir environ 26 fois et 16 fois plus élevée que celle chez l'humain à la dose recommandée.

Paritaprévir/ritonavir

Le paritaprévir s'est révélé génotoxique dans un test d'aberration chromosomique sur cellules humaines *in vitro*, mais non génotoxique dans 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 d'aberrations chromosomiques et test de formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris.

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) 38 fois et quatre 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 huit fois et quatre fois plus élevée que celle relevée chez l'humain à la dose recommandée.

Dasabuvir

Le dasabuvir s'est révélé non génotoxique dans les épreuves de mutagénicité bactérienne, d'aberration chromosomique dans des lymphocytes humains et du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Le dasabuvir n'a pas été cancérigène dans une étude de six mois chez des souris transgéniques et dans une étude de deux ans chez le rat jusqu'à une exposition environ 19 fois plus élevée que celle notée chez l'humain à la dose recommandée.

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 deux ans chez le rat. Voir 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 25 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 huit fois et deux fois plus élevée que l'exposition notée chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Dasabuvir

Le dasabuvir n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat jusqu'à une exposition (ASC) correspondant à environ 16 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.
11. Poordad F, Hezode C, Trinh R, *et al.* ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014 Apr 11. May 22; 370(21):1973-82
12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014Apr 24;370(17):1594-603.
13. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014 Apr 24;370(17):1604-14.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrHOLKIRA® PAK

Comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir enrobés et comprimés de dasabuvir enrobés

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK 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 qu'HOLKIRA PAK, et parfois entrainer 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 HOLKIRA PAK?

HOLKIRA PAK traite l'infection de longue durée par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes de 18 ans et plus. Il traite un type d'infection par le VHC que l'on appelle infection par le VHC de génotype 1.

HOLKIRA PAK est parfois utilisé avec la ribavirine, mais pas toujours. Veuillez lire les renseignements destinés aux patients portant sur la ribavirine si votre médecin vous dit que vous devez également prendre de la ribavirine.

Comment HOLKIRA PAK agit-il?

Pris en association avec la ribavirine, HOLKIRA PAK 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.

HOLKIRA PAK comprend trois types de médicaments contre le VHC. Ces trois médicaments agissent selon des mécanismes différents pour empêcher le VHC de se multiplier.

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 d'HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK?

Oui, vous pouvez quand même transmettre le VHC à d'autres personnes pendant que vous prenez HOLKIRA PAK. 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 d'HOLKIRA PAK?

Comprimés d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir

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

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, copovidone, monolaurate de propylèneglycol, stéarylfumarate de sodium, monolaurate de sorbitane, succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E.

Chaque comprimé contient dans son enrobage les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol/macrogol, alcool polyvinylique, eau purifiée, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés ne contiennent pas de gluten.

Comprimés de dasabuvir enrobés

Chaque comprimé contient l'ingrédient médicinal suivant : dasabuvir.

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale/silice colloïdale anhydre, copovidone, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Chaque comprimé contient dans son enrobage les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol/macrogol, alcool polyvinylique, eau purifiée, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés ne contiennent pas de gluten.

Sous quelles formes se présente HOLKIRA PAK?

HOLKIRA PAK se compose de deux types de comprimés. Un comprimé qui contient 12,5 mg d'ombitasvir, 75 mg de paritaprévir et 50 mg de ritonavir et l'autre, 250 mg de dasabuvir.

Ne prenez pas HOLKIRA PAK 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 d'HOLKIRA PAK (voir la section **Quels sont les ingrédients d'HOLKIRA PAK?** 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 (administré par voie générale)*
 - gemfibrozil
 - 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
- terféndine*
- triazolam

*** Médicaments non vendus au Canada.**

Consultez votre médecin avant de prendre HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK. Votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre ces médicaments ou de passer à une autre méthode de contraception pendant votre traitement par HOLKIRA PAK.
- 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 HOLKIRA PAK 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 qu'HOLKIRA PAK.
 - 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 d'HOLKIRA PAK en même temps que ce médicament :
 - des effets indésirables graves et potentiellement mortels se sont produits pendant le traitement par HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK.
 - 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 qu'HOLKIRA PAK. Votre médecin décidera de la quantité de cyclosporine que vous devez prendre :

- avec HOLKIRA PAK;
 - lorsque vous aurez terminé le traitement par HOLKIRA PAK;
 - si vous devez cesser de prendre HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous prendrez HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine, tous les mois durant le traitement et pendant les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments.
- Les femmes qui suivent un traitement par HOLKIRA PAK 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 l'arrêt de la prise de ces médicaments.

- Vous et votre partenaire devez utiliser deux moyens de contraception durant le traitement par HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine et pendant les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments.
- Demandez à votre médecin quelles formes de contraception peuvent être utilisées durant cette période.
- Si vous êtes une femme qui suit un traitement par HOLKIRA PAK 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

HOLKIRA PAK 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 du foie ont été observées chez des sujets qui prenaient les médicaments contenus dans HOLKIRA PAK 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 cœur)
- vomissements
- fatigue ou faiblesse
- jaunissement des yeux et de la peau
- confusion
- urines foncées et selles pâles

On ne sait pas si la prise d'HOLKIRA PAK 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 de nouveaux.

Ne prenez pas HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK.
- amiodarone (Cordarone[®])
- alfentanil
- évérolimus (Affinitor[®], Affinitor[®] Disperz)
- fentanyl (Abstral[®], Duragesic[®])
- flécaïnamide
- lidocaïne (administrée par voie générale)
- propafénone (Rythmol[®])
- quétiapine (Seroquel[®])
- quinidine
- rilpivirine (Edurant[®], Complera[®])
- sirolimus (Rapamune[®])

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec HOLKIRA PAK :

- alprazolam (Xanax[®])
- amlodipine (Norvasc[®])
- atazanavir (Reyataz[®])
- atorvastatine (Lipitor[®])
- carisoprodol*
- candésartan (Atacand[®]/Atacand[®] Plus)
- 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 HOLKIRA PAK, demandez à votre médecin s'il convient de modifier à nouveau la dose ou de recommencer à prendre ce médicament une fois que le traitement par HOLKIRA PAK est terminé.

Comment prendre HOLKIRA PAK?

- Prenez HOLKIRA PAK 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 HOLKIRA PAK à peu près à la même heure chaque jour, avec de la nourriture. Le type d'aliments n'a pas d'importance.
- Avalez les comprimés HOLKIRA PAK entiers, avec de l'eau ou un autre liquide au besoin.
- Ne pas croquer, briser en morceaux, ni broyer les comprimés HOLKIRA PAK.

Dose habituelle chez l'adulte

- Chaque jour, le matin, prenez les deux comprimés roses d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et un comprimé beige de dasabuvir, avec de la nourriture.
- Chaque jour, le soir, prenez l'autre comprimé beige de dasabuvir, avec de la nourriture.
- Le traitement par HOLKIRA PAK dure 12 ou 24 semaines. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps exactement vous devrez prendre HOLKIRA PAK.
- Si votre médecin vous a également prescrit de la ribavirine, il vous donnera des directives sur la manière de la prendre.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'HOLKIRA PAK, 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 des comprimés roses d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et qu'il s'est écoulé :
 - moins de 12 heures depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement votre dose d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, vous devez prendre 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 votre dose d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, vous ne devez pas prendre la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle, avec de la nourriture.
- Si vous oubliez de prendre une dose des comprimés beiges de dasabuvir et qu'il s'est écoulé :
 - moins de 6 heures depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement votre dose de dasabuvir, vous devez prendre la dose oubliée avec de la nourriture aussitôt que possible. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
 - plus de 6 heures depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement votre dose de dasabuvir, vous ne devez pas prendre la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle, avec de la nourriture.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HOLKIRA PAK?

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

Effets secondaires fréquents d'HOLKIRA PAK :

- sensation de fatigue ou de faiblesse
- maux de tête

Effets secondaires fréquents d'HOLKIRA PAK lorsqu'il est pris avec la ribavirine :

- sensation de fatigue ou de faiblesse
- maux de tête
- démangeaisons
- nausées (mal de cœur)

- troubles du sommeil

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos tâches quotidiennes, consultez 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 peau			✓

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](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 HOLKIRA PAK hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur HOLKIRA PAK :

- 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 (sans frais).

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, Bellerger 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.