

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

 **ZEPATIER®**

comprimés d'elbasvir et de grazoprévir

50 mg/100 mg

Antiviral

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de préparation :
le 19 janvier 2016

Date de révision :
le 17 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245140

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	32
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ÉTUDES CLINIQUES	36
MICROBIOLOGIE.....	49
TOXICOLOGIE	55
RÉFÉRENCES	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES	
MÉDICAMENTS.....	57

ZEPATIER®

50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir	Lactose monohydraté <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZEPATIER® (elbasvir/grazoprévir) est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par les génotypes 1, 3 ou 4 du virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et est administré de la façon suivante :

Sans ribavirine :

- chez les patients infectés par le génotype (GT) 1 ou 4 du VHC, naïfs de traitement (NT) ou rechuteurs après un traitement avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine (PR) [pendant 12 semaines];
- chez les patients GT 1, rechuteurs après un traitement associant un inhibiteur de la protéase (IP)+PR (pendant 12 semaines);
- chez les patients GT 1b, NT et non cirrhotiques (pendant 8 semaines);
- chez les patients GT 1b ayant connu un échec virologique pendant un traitement avec PR ou PR+IP (pendant 12 semaines).

Avec ribavirine :

- chez les patients GT 1a ayant connu un échec virologique pendant un traitement avec PR ou PR+IP (pendant 16 semaines);
- chez les patients GT 4 ayant connu un échec virologique pendant un traitement avec PR (pendant 16 semaines).

Avec sofosbuvir :

- chez les patients GT 3, NT (pendant 12 semaines).

(Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**)

Personnes âgées (> 65 ans) :

Le nombre de patients âgés (N = 187) ayant participé aux études cliniques était limité. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Enfants (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- ZEPATIER® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, ou à l'un des composants du produit ou de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Si ZEPATIER® est administré avec de la ribavirine ou du sofosbuvir, les contre-indications de la ribavirine ou du sofosbuvir s'appliquent également au traitement d'association. Pour la liste complète des contre-indications, veuillez consulter les monographies respectives de ces produits.
- ZEPATIER® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, EFFETS INDÉSIRABLES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).
- ZEPATIER® est contre-indiqué avec les inhibiteurs des polypeptides transporteurs d'anions organiques de type 1B (OATP1B) entraînant ou susceptibles d'entraîner une augmentation importante de la concentration plasmatique du grazoprévir, les inducteurs puissants du cytochrome P450 3A (CYP3A) ou l'éfavirenz.

Tableau 1 – Médicaments contre-indiqués avec ZEPATIER®

Mode d'interaction	Répercussions cliniques	Médicaments contre-indiqués avec ZEPATIER®*
Inhibition des polypeptides OATP1B par le médicament coadministré (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses)	Peut augmenter le risque d'élévation du taux d'ALAT en raison d'une augmentation importante de la concentration plasmatique du grazoprévir, suivie d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir pendant l'administration continue (en raison d'une forte induction du CYP3A)	Antimycobactériens rifampine
	Peut augmenter le risque d'élévation du taux d'ALAT lorsque pris avec les inhibiteurs des polypeptides OATP1B entraînant ou susceptibles d'entraîner une augmentation importante de la concentration plasmatique du grazoprévir	Médicaments contre le VIH atazanavir darunavir lopinavir saquinavir tipranavir Immunosuppresseurs cyclosporine

Mode d'interaction	Répercussions cliniques	Médicaments contre-indiqués avec ZEPATIER®*
Forte induction du CYP3A par les médicaments coadministrés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses)	Peut entraîner une perte de la réponse virologique à ZEPATIER® en raison d'une diminution importante des concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir	Anticonvulsivants phénytoïne, carbamazépine Produits à base de plantes médicinales Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Médicaments contre le VIH éfavirenz†

* Ce tableau ne fournit pas une liste exhaustive des médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A. Ce tableau peut ne pas inclure tous les inhibiteurs des polypeptides OATP1B qui augmentent de façon importante la concentration plasmatique du grazoprévir.

† Dans ce tableau, l'éfavirenz fait partie des inducteurs puissants du CYP3A, car l'administration concomitante a entraîné une réduction $\geq 80\%$ de l'exposition au grazoprévir (voir le tableau 10).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) : Tous les patients doivent être dépistés pour une infection courante ou antérieure par le VHB avant l'instauration du traitement avec ZEPATIER®. Des cas de réactivation du VHB, dont certains ayant entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, ont été signalés pendant ou après le traitement d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des antiviraux à action directe chez des patients co-infectés par le VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

Généralités

Puisque ZEPATIER® est une association à teneurs fixes, il n'est pas possible d'ajuster la dose recommandée.

Risque de réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du VHB, dont certains ayant entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, ont été signalés chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB, qui étaient traités ou avaient été traités avec des antiviraux à action directe contre le VHC. Afin de diminuer le risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB, un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement anti-VHC. Les patients dont l'analyse sérologique révèle la présence du VHB (présence d'AgHBs) et ceux dont l'analyse sérologique montre des signes d'une infection antérieure par le VHB (c.-à-d. absence d'AgHBs et présence d'anti-HBc) doivent faire l'objet d'une surveillance et d'un traitement, conformément aux lignes directrices de pratique clinique en vigueur concernant le risque de réactivation du VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**).

Risques associés à l'administration concomitante de ribavirine

Si ZEPATIER® est administré avec la ribavirine, les mises en garde et précautions relatives à la ribavirine, y compris la mise en garde recommandant d'éviter toute grossesse, s'appliquent également au traitement d'association. Veuillez consulter la monographie de la ribavirine pour la liste des mises en garde et précautions qui s'y rapportent.

Risques associés à l'administration concomitante de sofosbuvir

Si ZEPATIER® est administré avec du sofosbuvir, les mises en garde et les précautions relatives au sofosbuvir s'appliquent également au traitement d'association. Veuillez consulter la monographie du sofosbuvir pour la liste des mises en garde et précautions qui s'y rapportent.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de ZEPATIER® et d'inhibiteurs des polypeptides OATP1B entraînant ou susceptibles d'entraîner une augmentation importante de la concentration plasmatique du grazoprévir est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets d'autres médicaments sur ZEPATIER®**).

L'administration concomitante de ZEPATIER® et d'inducteurs puissants du CYP3A ou d'éfavirenz peut considérablement réduire les concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir et diminuer l'effet thérapeutique de ZEPATIER®. Par conséquent, l'utilisation de ZEPATIER® avec des inducteurs puissants du CYP3A ou l'éfavirenz est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets d'autres médicaments sur ZEPATIER®**).

L'administration concomitante de ZEPATIER® et d'inducteurs modérés du CYP3A peut réduire les concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir et diminuer l'effet thérapeutique de ZEPATIER®. Par conséquent, l'utilisation de ZEPATIER® et des inducteurs modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets d'autres médicaments sur ZEPATIER®** et **Tableau 8**).

L'administration concomitante de ZEPATIER® et d'inhibiteurs puissants du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir. L'administration concomitante de ZEPATIER® et de certains inhibiteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets d'autres médicaments sur ZEPATIER®** et **Tableau 8**).

La concentration plasmatique du grazoprévir augmente quand ZEPATIER® est administré concurremment avec de la cyclosporine. L'administration concomitante de cyclosporine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Voir le tableau 8 pour connaître les étapes pour prévenir ou prendre en charge les interactions médicamenteuses importantes connues, y compris les recommandations posologiques. Il faut tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement avec ZEPATIER®; revoir les médicaments administrés conjointement avec ZEPATIER®; et surveiller l'apparition d'effets indésirables liés à ces médicaments (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Fonction hépatique

Risque accru d'élévation du taux d'ALAT

Au cours des études cliniques sur ZEPATIER®, administré avec ou sans ribavirine, moins de 1 % des sujets ont présenté des élévations du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), généralement pendant ou après la 8^e semaine. Les élévations du taux d'ALAT

étaient généralement asymptomatiques et dans la plupart des cas, se sont résorbées pendant ou à la fin du traitement. Des élévations tardives du taux d'ALAT ont été observées chez les femmes (2 % [11/652]), les sujets asiatiques (2 % [4/165]) et ceux âgés de 65 ans et plus (2 % [3/187]) [voir **EFFETS INDÉSIRABLES**].

Des tests d'évaluation de la fonction hépatique doivent être effectués avant le traitement, à la semaine 8 et selon le tableau clinique. Chez les patients devant recevoir le traitement pendant 16 semaines, d'autres tests d'évaluation de la fonction hépatique doivent être effectués à 12^e semaine.

- Il faut recommander aux patients de consulter leur professionnel de la santé sans tarder en cas de fatigue, de faiblesse, de perte d'appétit, de nausées et de vomissements, d'ictère ou de selles décolorées.
- Il faut interrompre la prise de ZEPATIER[®] si le taux d'ALAT est constamment plus de 10 fois supérieur à la LSN ou si cette élévation s'accompagne de signes ou de symptômes d'inflammation du foie ou d'une augmentation du taux de bilirubine conjuguée, du taux de phosphatase alcaline ou du rapport international normalisé (RIN).

Décompensation hépatique et insuffisance hépatique

ZEPATIER[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Certains rapports publiés après la mise en marché font état de cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, y compris de cas ayant causé la mort, principalement chez les patients cirrhotiques ayant reçu un traitement contenant un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, y compris ZEPATIER[®]. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Des épreuves de la fonction hépatique doivent être effectuées chez tous les patients. Chez les patients cirrhotiques, il peut s'avérer nécessaire de procéder plus fréquemment à des épreuves de la fonction hépatique, et il faut surveiller chez les patients l'apparition de signes et de symptômes d'une décompensation hépatique, comme la jaunisse, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique et l'hémorragie variqueuse. Il faut cesser l'administration de ZEPATIER[®] chez les patients qui présentent des signes de décompensation hépatique ou d'insuffisance hépatique.

Insuffisance hépatique

ZEPATIER[®] peut être utilisé tel que recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). ZEPATIER[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh, respectivement), en raison de l'absence de données sur son innocuité et son efficacité cliniques chez ces patients, de l'augmentation anticipée de l'exposition au grazoprévir (multipliée par environ 5 ou 12 fois, respectivement) et du risque accru d'élévations tardives du taux d'ALAT (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients ayant subi ou devant subir une greffe de foie

L'innocuité et l'efficacité de ZEPATIER[®] n'ont pas été établies chez les patients en attente d'une greffe de foie ou chez ceux qui ont reçu une greffe de foie.

Populations particulières

Femmes enceintes

Les femmes traitées avec ZEPATIER® doivent éviter toute grossesse, car il n'y a pas de données sur l'administration de ZEPATIER® aux femmes enceintes. Les patientes doivent être avisées d'informer immédiatement leur professionnel de la santé en cas de grossesse. ZEPATIER® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

Elbasvir : Aucun effet sur le développement embryo-fœtal et aucune toxicité maternelle n'ont été observés chez le rat ou le lapin lorsque les femelles ont reçu l'elbasvir jusqu'à la dose la plus élevée évaluée (près de 9 et 17 fois plus élevée que la dose clinique selon l'ASC, respectivement). Il a été démontré que l'elbasvir traverse la barrière placentaire chez les deux espèces. Au cours de l'étude prénatale et postnatale, aucun effet n'a été observé chez la progéniture des rats exposée *in utero* (dose administrée à la mère) et pendant la lactation (par le lait maternel) jusqu'à l'exposition maternelle la plus élevée évaluée (près de 9 fois la dose clinique selon l'ASC).

Grazoprévir : Aucun effet sur le développement embryo-fœtal et aucune toxicité maternelle n'ont été observés chez le rat ou le lapin lorsque les femelles ont reçu le grazoprévir jusqu'à la dose la plus élevée évaluée (près de 110 et 39 fois plus élevée que la dose clinique selon l'ASC, respectivement). Il a été démontré que le grazoprévir traverse la barrière placentaire chez les deux espèces. Au cours de l'étude prénatale et postnatale, aucun effet n'a été observé chez la progéniture des rats exposée *in utero* (dose administrée à la mère) et pendant la lactation (par le lait maternel) jusqu'à l'exposition maternelle la plus élevée évaluée (près de 79 fois la dose clinique selon l'ASC).

Femmes qui allaitent

Il n'y a pas de donnée sur l'excrétion de ZEPATIER® dans le lait maternel humain. L'existence d'un risque chez les nouveau-nés/nourrissons n'est pas exclue. Par conséquent, les mères doivent être informées de ne pas allaiter si elles prennent ZEPATIER®. L'elbasvir et le grazoprévir sont excrétés dans le lait des rates. Les concentrations de l'elbasvir et du grazoprévir dans le lait chez les rates étaient respectivement supérieures et inférieures aux concentrations plasmatiques.

Femelles et mâles aptes à procréer

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de l'elbasvir et du grazoprévir sur la fertilité chez l'humain. Chez les rats, l'elbasvir et le grazoprévir n'ont eu aucun effet sur la fertilité lorsqu'ils ont été évalués à des doses près de 9 et 117 fois plus élevées que la dose clinique selon l'ASC, respectivement.

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur l'administration de ZEPATIER® avec ou sans ribavirine comptaient 187 sujets de 65 ans et plus. Bien que des concentrations plasmatiques plus élevées d'elbasvir et de grazoprévir aient été observées chez les sujets de 65 ans et plus, aucune différence globale de l'innocuité ou de l'efficacité du produit n'a été observée entre les sujets âgés de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale au stade terminal (IRST), y compris les patients sous hémodialyse, il est recommandé d'administrer ZEPATIER® sans ribavirine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Autres génotypes du VHC

L'innocuité et l'efficacité de ZEPATIER® n'ont pas été établies chez les patients infectés par les génotypes 2, 5 et 6 du VHC (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Co-infection par le VHC et le VIH-1

L'administration concomitante de ZEPATIER® et d'inhibiteurs des polypeptides OATP1B entraînant ou susceptibles d'entraîner une augmentation importante de la concentration plasmatique du grazoprévir (y compris les inhibiteurs de la protéase du VIH) est contre-indiquée. L'administration concomitante de ZEPATIER® et d'inducteurs puissants du CYP3A ou d'éfavirenz est contre-indiquée. L'administration concomitante de ZEPATIER®, d'inducteurs modérés du CYP3A et de l'association à teneurs fixes d'élvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Co-infection par le VHC et le VHB

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

Surveillance et analyses de laboratoire

L'élimination du VHC peut entraîner une réplication accrue du VHB chez les patients co-infectés par les deux virus. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance des signes cliniques et analyses de laboratoire (AgHBs, anti-HBc, ADN du VHB, taux sériques des transaminases, bilirubinémie) indicateurs d'une réactivation du VHB ou d'une exacerbation de l'hépatite pendant et après le traitement, tel que justifié cliniquement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer pendant le traitement avec ZEPATIER®, il peut s'avérer nécessaire de procéder à une surveillance de certains paramètres de laboratoire ou de certains médicaments concomitants. Pour les directives, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets de ZEPATIER® sur d'autres médicaments**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Si ZEPATIER[®] est administré avec la ribavirine ou le sofosbuvir, veuillez consulter la monographie de ces produits pour la liste des effets indésirables qui leur sont associés.

Le résumé sur l'innocuité de ZEPATIER[®] a été basé sur les données de deux études contrôlées par placebo et de huit études cliniques de phase 2 et de phase 3 non contrôlées, menées auprès d'environ 2 000 sujets présentant une infection chronique par le VHC avec atteinte hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) qui ont reçu ZEPATIER[®] avec ou sans ribavirine (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Effets indésirables chez les sujets recevant ZEPATIER[®] seul

C-EDGE TN était une étude de phase 3 contrôlée par placebo menée auprès de sujets naïfs de traitement. Les effets indésirables le plus souvent rapportés dans le cadre de l'étude C-EDGE TN (c.-à-d. à une fréquence d'au moins 10 % et considérés comme reliés au médicament par l'investigateur, tous grades confondus) chez les sujets traités avec ZEPATIER[®] pendant 12 semaines étaient la fatigue et les céphalées. Aucun sujet n'a présenté d'effet indésirable grave. La proportion des sujets ayant interrompu définitivement le traitement en raison d'effets indésirables était de moins de 1 %.

D'après une analyse regroupant les données des études cliniques de phase 2 et de phase 3 menées chez des sujets traités avec ZEPATIER[®] pendant 12 semaines, les effets indésirables le plus souvent rapportés (chez plus de 10 % des sujets) étaient la fatigue et les céphalées. La majorité des effets indésirables étaient bénins. Aucun sujet traité avec ZEPATIER[®] n'a présenté d'effet indésirable grave. La proportion de sujets ayant interrompu définitivement le traitement en raison d'effets indésirables était inférieure à 1 %. La nature et la gravité des effets indésirables chez les sujets cirrhotiques et non cirrhotiques étaient comparables.

Effets indésirables chez les sujets recevant ZEPATIER[®] et la ribavirine

C-EDGE TE était une étude de phase 3 ouverte menée auprès de sujets ayant été traités antérieurement. Dans le cadre de l'étude C-EDGE TE, les effets indésirables le plus souvent rapportés (c.-à-d. à une fréquence d'au moins 10 %) chez les sujets traités avec ZEPATIER[®] et la ribavirine pendant 16 semaines étaient la fatigue, les céphalées, l'anémie et la nausée. La majorité des effets indésirables étaient bénins. La proportion des sujets traités avec ZEPATIER[®] et la ribavirine qui ont présenté des effets indésirables graves était inférieure à 1 %. La proportion des sujets ayant interrompu définitivement le traitement en raison d'effets indésirables était de 2 %. La nature et la gravité des effets indésirables chez les sujets cirrhotiques et non cirrhotiques étaient comparables.

ZEPATIER[®] chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale chronique à un stade avancé

L'innocuité de l'elbasvir et du grazoprévir a été comparée à celle d'un placebo chez 235 sujets (étude C-SURFER) atteints d'une insuffisance rénale chronique à un stade avancé (insuffisance rénale grave ou IRST, y compris les patients sous hémodialyse) et d'une infection chronique par le génotype 1 du VHC avec atteinte hépatique compensée, avec ou sans cirrhose (voir **ÉTUDES**

CLINIQUES). Les effets indésirables le plus souvent rapportés (c.-à-d. à une fréquence d'au moins 10 %) chez les sujets traités avec ZEPATIER® étaient les nausées et les céphalées. La majorité des effets indésirables étaient bénins. Aucun sujet n'a présenté d'effet indésirable grave ou n'a interrompu définitivement le traitement en raison d'effets indésirables.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Effets indésirables chez les sujets recevant ZEPATIER® seul

Le tableau 2 présente les effets indésirables (considérés comme reliés au médicament par l'investigateur, tous grades confondus) observés à une fréquence d'au moins 5 % chez les sujets traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines dans l'étude C-EDGE TN, ou avec ZEPATIER® pendant 12 semaines dans l'analyse regroupant les données des études cliniques de phase 2 et de phase 3.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 5 % chez les sujets présentant une hépatite C chronique et traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines dans l'étude C-EDGE TN, ou avec ZEPATIER® pendant 12 semaines lors des études cliniques de phase 2 et de phase 3 regroupées

	C-EDGE TN		Résultats regroupés [†]
	ZEPATIER® N = 316 % (n) 12 semaines	Placebo N = 105 % (n) 12 semaines	ZEPATIER® N = 834 % (n) 12 semaines
Fatigue	11 % (35)	10 % (10)	11 % (94)
Céphalées	10 % (31)	9 % (9)	10 % (86)
Nausées	4 % (14)	5 % (5)	5 % (43)

[†] Regroupe les études C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE CO-INFECTION, C-EDGE TE et P058

La nature et la gravité des effets indésirables étaient comparables chez les sujets traités avec ZEPATIER® pendant 8, 12 et 16 semaines.

Effets indésirables fréquents rapportés dans les études cliniques (≥ 1 % à < 5 %)

Les effets indésirables observés à une fréquence ≥ 1 % et < 5 % lors d'une analyse regroupant les données des études cliniques de phase 2 et de phase 3 chez les sujets traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines sont énumérés ci-dessous par système organique (voir le tableau 3).

Tableau 3 – Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % et < 5 % chez les sujets atteints d'hépatite C chronique et traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines lors des études cliniques de phase 2 et de phase 3 regroupées

Organisme entier	Effets indésirables (%)
Troubles gastro-intestinaux :	Douleur abdominale (2 %), douleur dans le haut de l'abdomen (2 %), constipation (2 %), diarrhée (3 %), sécheresse buccale (1 %), vomissements (1 %)
Troubles généraux et au site d'administration :	Asthénie (4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diminution de l'appétit (2 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	Arthralgie (2 %), myalgie (2 %)

Organisme entier	Effets indésirables (%)
Troubles du système nerveux :	Étourdissements (2 %)
Troubles psychiatriques :	Anxiété (1 %), dépression (1 %), insomnie (3 %), irritabilité (2 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Alopécie (1 %), prurit (1 %)

Effets indésirables chez les sujets recevant ZEPATIER® et la ribavirine

Le tableau 4 présente les effets indésirables observés lors de l'étude C-EDGE TE à une fréquence d'au moins 5 % chez les sujets traités avec ZEPATIER® et la ribavirine pendant 16 semaines.

Tableau 4 – Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 5 % chez les sujets présentant une hépatite C chronique et traités avec ZEPATIER® + ribavirine pendant 16 semaines lors de l'étude C-EDGE TE

	C-EDGE TE ZEPATIER® + ribavirine N = 106 % (n) 16 semaines
Fatigue	25 % (27)
Céphalées	17 % (18)
Anémie	16 % (17)
Nausées	12 % (13)
Prurit	9 % (10)
Asthénie	8 % (9)
Dyspepsie	6 % (6)
Dyspnée	8 % (9)
Diminution du taux d'hémoglobine	7 % (7)
Dyspnée à l'effort	6 % (6)
Insomnie	6 % (6)
Myalgie	6 % (6)
Vomissements	6 % (6)
Diminution de l'appétit	5 % (5)
Toux	5 % (5)
Irritabilité	5 % (5)
Éruption cutanée	5 % (5)

Effets indésirables fréquents rapportés dans les études cliniques (≥ 1 % à < 5 %)

Les effets indésirables observés lors de l'étude C-EDGE TE à une fréquence ≥ 1 % et < 5 % chez les sujets ayant reçu ZEPATIER® et la ribavirine pendant 16 semaines sont énumérés ci-dessous par système organique (voir le tableau 5).

Tableau 5 – Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % et < 5 % chez les sujets présentant une hépatite C chronique et traités avec ZEPATIER® + ribavirine pendant 16 semaines lors de l'étude C-EDGE TE

Organisme entier	Effets indésirables (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Anémie hémolytique (2 %)
Troubles cardiaques :	Palpitations (2 %)
Troubles oculaires :	Ictère oculaire (2 %)
Troubles gastro-intestinaux :	Douleur abdominale (2 %), constipation (3 %), diarrhée (4 %), flatulences (2 %)
Troubles hépatobiliaires :	Hyperbilirubinémie (2 %)
Investigations :	Diminution de l'hématocrite (2 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Arthralgie (2 %)
Troubles du système nerveux :	Étourdissements (3 %), dysgueusie (3 %), léthargie (2 %), troubles de la mémoire (2 %), présyncope (2 %)
Troubles psychiatriques :	Anxiété (2 %), dépression (3 %), trouble du sommeil (3 %)

Organisme entier	Effets indésirables (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Alopécie (3 %), sécheresse de la peau (4 %), prurit généralisé (2 %), éruption maculo-papuleuse (2 %)

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques chez les sujets recevant

ZEPATIER® avec ou sans ribavirine

Élévations tardives du taux sérique d'ALAT

Au cours des études cliniques sur l'administration de ZEPATIER® avec ou sans ribavirine, sans égard à la durée du traitement, moins de 1 % (13/1 690) des sujets ont présenté des élévations du taux d'ALAT plus de 5 fois supérieures à la LSN, généralement pendant ou après la 8^e semaine de traitement (en moyenne, apparition à la 10^e semaine; intervalle entre la 6^e et la 12^e semaine). Dans la plupart des cas, les élévations tardives du taux d'ALAT se sont résorbées pendant ou à la fin du traitement avec ZEPATIER®. La fréquence des élévations tardives du taux d'ALAT était supérieure chez les sujets qui avaient une concentration plasmatique de grazoprévir plus élevée. La durée du traitement n'avait pas d'incidence sur les élévations tardives du taux d'ALAT. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévation tardive du taux d'ALAT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Élévations du taux sérique de bilirubine

Au cours des études cliniques portant sur l'administration de ZEPATIER® avec ou sans ribavirine, sans égard à la durée du traitement, des élévations du taux de bilirubine de plus de 2,5 fois la LSN ont été observées chez 6 % des sujets recevant ZEPATIER® et la ribavirine, et chez moins de 1 % des patients recevant ZEPATIER® seul. Ces élévations concernaient surtout la bilirubine indirecte et étaient généralement liées à l'administration concomitante de ribavirine. En général, les élévations du taux de bilirubine n'étaient pas associées à des élévations du taux sérique d'ALAT.

Diminution du taux d'hémoglobine

Au cours des études cliniques sur l'administration de ZEPATIER® avec ou sans ribavirine, la variation moyenne du taux d'hémoglobine, par rapport aux valeurs initiales, chez les sujets traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines était de -0,19 mmol/L (-0,3 g/dL), comparativement à environ -1,37 mmol/L (-2,2 g/dL) chez ceux traités avec ZEPATIER® et la ribavirine pendant 16 semaines. Le taux d'hémoglobine a diminué pendant les 8 premières semaines du traitement, est demeuré faible pendant le reste du traitement, puis est revenu aux valeurs normales initiales pendant le suivi. Pendant le traitement, moins de 1 % des sujets traités avec ZEPATIER® et la ribavirine ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 5,28 mmol/L (8,5 g/dL). Aucun sujet recevant ZEPATIER® seul n'a eu un taux d'hémoglobine inférieur à 5,28 mmol/L (8,5 g/dL).

ZEPATIER® chez les sujets présentant une co-infection par le VHC et le VIH-1

La nature et la gravité des effets indésirables observés chez les sujets présentant une co-infection par le VHC et le VIH-1 (n = 298) et chez ceux sans co-infection étaient comparables.

ZEPATIER® chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale chronique à un stade avancé
Le tableau 6 présente les effets indésirables observés dans l'étude C-SURFER à une fréquence d'au moins 5 % chez les sujets traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines.

Tableau 6 – Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 5 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale chronique à un stade avancé et une hépatite C chronique, et traités avec ZEPATIER® dans le cadre de l'étude C-SURFER

	ZEPATIER® N = 122 % (n) 12 semaines	Placebo N = 113 % (n) 12 semaines
Nausées	11 % (14)	8 % (9)
Céphalées	11 % (14)	5 % (6)
Fatigue	5 % (6)	8 % (9)

Effets indésirables fréquents rapportés dans les études cliniques ($\geq 1\%$ à $< 5\%$)

Les effets indésirables observés lors de l'étude C-SURFER à une fréquence $\geq 1\%$ et $< 5\%$ chez les sujets ayant reçu ZEPATIER® pendant 12 semaines sont énumérés ci-dessous par système organique (voir le tableau 7).

Tableau 7 – Effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ et $< 5\%$ chez les sujets présentant une insuffisance rénale chronique à un stade avancé et une hépatite C chronique et traités avec ZEPATIER® dans le cadre de l'étude C-SURFER

Organisme entier	Effets indésirables (%)
Troubles auditifs et labyrinthiques :	Acouphène (2 %)
Troubles gastro-intestinaux :	Diarrhée (2 %), sécheresse buccale (2 %), dyspepsie (2 %), flatulences (2 %), vomissements (2 %)
Troubles généraux et au site d'administration :	Asthénie (4 %)
Investigations :	Élévation de la créatine-phosphokinase sanguine (2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diminution de l'appétit (2 %)
Troubles du système nerveux :	Étourdissements (3 %)
Troubles psychiatriques :	Insomnie (4 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Sueurs nocturnes (2 %), prurit (2 %)

Effets indésirables chez les sujets recevant ZEPATIER® et du sofosbuvir

L'innocuité de ZEPATIER® et du sofosbuvir chez des sujets naïfs de traitement présentant une infection chronique par le génotype 3 du VHC a été évaluée chez 143 sujets (population de l'étude C-SWIFT utilisée pour l'évaluation de l'innocuité). Aucun effet indésirable n'a été rapporté à une fréquence $\geq 5\%$. Les effets indésirables observés à une fréquence $\geq 1\%$ et $< 5\%$ étaient la diarrhée (1 %), la fatigue (1 %), les nausées (2 %) et les céphalées (3 %). Aucun sujet traité avec ZEPATIER® n'a présenté d'effet indésirable grave et aucun sujet n'a interrompu définitivement le traitement en raison d'effets indésirables (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Troubles hépatobiliaires : décompensation hépatique, insuffisance hépatique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

(voir aussi **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**)

Comme ZEPATIER[®] contient de l'elbasvir et du grazoprévir, les interactions observées avec chacun des agents administrés seuls peuvent survenir avec ZEPATIER[®].

Effets d'autres médicaments sur ZEPATIER[®]

Le grazoprévir est un substrat des polypeptides OATP1B. L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et d'inhibiteurs des polypeptides OATP1B entraînant ou susceptibles d'entraîner une augmentation importante de la concentration plasmatique du grazoprévir est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A et de la P-gp. L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et d'inducteurs puissants du CYP3A ou d'éfavirenz peut diminuer significativement les concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique de ZEPATIER[®]. L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et d'un inducteur puissant du CYP3A ou d'éfavirenz est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et d'inducteurs modérés du CYP3A peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique de ZEPATIER[®]. L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et d'inducteurs modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et Tableau 8**).

L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et d'inhibiteurs puissants du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir. L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et de certains inhibiteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et Tableau 8**). L'administration concomitante de ZEPATIER[®] et d'inhibiteurs de la P-gp devrait avoir un effet minimal sur les concentrations plasmatiques de ZEPATIER[®].

Effets de ZEPATIER[®] sur d'autres médicaments

L'elbasvir et le grazoprévir sont des inhibiteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP ou *breast cancer resistance protein*, un transporteur de médicaments) au niveau intestinal chez l'humain et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP administrés conjointement. L'elbasvir n'est pas un inhibiteur du CYP3A *in vitro* et le grazoprévir est un inhibiteur faible non pertinent cliniquement, du CYP3A chez l'humain. Par conséquent, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire lorsque des substrats du CYP3A sont administrés conjointement avec ZEPATIER[®].

L'elbasvir n'entraîne qu'une faible inhibition intestinale de la P-gp chez l'humain, et le grazoprévir n'est pas un inhibiteur de la P-gp *in vitro*. Par conséquent, aucun ajustement de posologie n'est requis lorsque des substrats de la P-gp sont administrés conjointement avec ZEPATIER®. L'elbasvir et le grazoprévir ne sont pas des inhibiteurs des polypeptides OATP1B chez l'humain. On n'anticipe pas d'interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique avec ZEPATIER® en tant qu'inhibiteur d'autres enzymes du CYP, de l'UGT1A1, d'estérases (CES1, CES2 et CatA), de transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et d'OAT3 ou de transporteurs de cations organiques (OCT)2. D'après les données *in vitro*, ni l'elbasvir ni le grazoprévir ne s'est révélé un inducteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A.

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer en raison du traitement de l'infection par le VHC avec des antiviraux à action directe, il est recommandé de surveiller étroitement :

- le rapport international normalisé (RIN) chez les patients qui prennent des antagonistes de la vitamine K;
- la glycémie chez les patients diabétiques;
- les concentrations médicamenteuses des immunosuppresseurs (p. ex., inhibiteurs de la calcineurine, tacrolimus) chez les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur;
- les autres paramètres de laboratoire pertinents chez les patients vulnérables ou les autres médicaments concomitants qui sont affectés de façon significative par les variations de la fonction hépatique.

S'il y a lieu, les doses des antagonistes de la vitamine K, des antidiabétiques, des immunosuppresseurs ou des autres médicaments concomitants qui sont affectés de façon significative par les variations de la fonction hépatique doivent être modifiées.

Un changement de la maîtrise de la glycémie ayant entraîné une hypoglycémie symptomatique grave chez des patients diabétiques a été signalée dans les rapports de pharmacovigilance et les études épidémiologiques publiées. Dans ces cas, la prise en charge de l'hypoglycémie a nécessité soit l'arrêt, soit l'ajustement posologique des médicaments concomitants utilisés pour traiter le diabète.

Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses démontrées et interactions médicamenteuses potentielles

Si un ajustement de la posologie des médicaments administrés concomitairement est effectué en raison du traitement avec ZEPATIER®, les doses doivent être ajustées de nouveau une fois que le traitement avec ZEPATIER® est terminé.

Le tableau 8 présente une liste des interactions médicamenteuses démontrées ou potentiellement significatives cliniquement. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études portant sur ZEPATIER® ou sur chacun des composants de ZEPATIER® (elbasvir [EBR] et grazoprévir [GZR]) administré seul; ou sont des interactions médicamenteuses dont on anticipe la survenue avec ZEPATIER® (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Études sur les interactions médicamenteuses**).

Tableau 8 – Interactions médicamenteuses potentiellement significatives : une modification de la dose peut être recommandée selon les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses ou selon les interactions anticipées^p

Classe thérapeutique du médicament coadministré : nom du médicament	Effet sur la concentration [†]	Répercussions cliniques
Antifongiques : kétoconazole [‡]	↑ EBR ↑ GZR	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et de kétoconazole par voie générale augmente l'exposition au grazoprévir et peut augmenter le risque global d'hépatotoxicité; l'administration concomitante de kétoconazole n'est pas recommandée.
Antagonistes de l'endothéline : bosentan	↓ EBR ↓ GZR	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et de bosentan, un inducteur modéré du CYP3A, peut diminuer les concentrations de l'EBR et du GZR, entraînant une diminution de l'effet thérapeutique de ZEPATIER [®] . L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Immunosuppresseurs : tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et de tacrolimus par voie générale augmente les concentrations de tacrolimus. Il est recommandé de surveiller fréquemment les concentrations de tacrolimus dans le sang, l'altération de la fonction rénale et les effets indésirables associés au tacrolimus après l'instauration du traitement concomitant.
Médicaments contre le VIH :		
elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil [‡] ou alafénamide (association à teneurs fixes)	↑ EBR ↑ GZR	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et de l'association à teneurs fixes d'elvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ou d'alafénamide a augmenté ou pourrait augmenter les concentrations de l'EBR et du GZR. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
étravirine	↓ EBR ↓ GZR	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et d'étravirine, un inducteur modéré du CYP3A, peut diminuer les concentrations de l'EBR et du GZR, entraînant une diminution de l'effet thérapeutique de ZEPATIER [®] . L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase[#] :		
atorvastatine [‡]	↑ atorvastatine	L'administration d'EBR et de GZR conjointement avec l'atorvastatine augmente les concentrations de l'atorvastatine. La dose quotidienne d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg lorsque ce médicament est administré concomitamment avec ZEPATIER ^{®#} .
rosuvastatine [‡]	↑ rosuvastatine	L'administration d'EBR et de GZR conjointement avec la rosuvastatine augmente les concentrations de la rosuvastatine. La dose quotidienne de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg lorsque ce médicament est administré concurremment avec ZEPATIER ^{®#} .
fluvastatine lovastatine simvastatine	↑ fluvastatine ↑ lovastatine ↑ simvastatine	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et de ces statines n'a pas été évaluée, mais elle pourrait augmenter les concentrations des statines. La dose quotidienne de fluvastatine, de lovastatine ou de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg lorsque ces médicaments sont administrés concurremment avec ZEPATIER ^{®#} .
Inhibiteurs de la protéine kinase : sunitinib	↑ sunitinib	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et de sunitinib peut augmenter la concentration de sunitinib, entraînant ainsi un risque accru des effets indésirables associés au sunitinib. Faire preuve de prudence.
Agents psychostimulants : modafinil	↓ EBR ↓ GZR	L'administration concomitante de ZEPATIER [®] et de modafinil, un inducteur modéré du CYP3A, peut diminuer les concentrations de l'EBR et du GZR, entraînant une diminution de l'effet thérapeutique de ZEPATIER [®] . L'administration concomitante n'est pas recommandée.

^p Ce tableau n'est pas exhaustif.

[†] ↓ = diminution, ↑ = augmentation.

[‡] Ces interactions ont fait l'objet d'études chez des adultes sains.

[#] Voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ci-dessous : Médicaments non associés à des interactions cliniquement significatives avec ZEPATIER[®] pour obtenir une liste des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase qui ne sont pas associés à des interactions cliniquement significatives avec ZEPATIER[®].

Médicaments non associés à des interactions cliniquement significatives avec ZEPATIER®

Les interactions entre les composants de ZEPATIER® (elbasvir ou grazoprévir) ou entre ZEPATIER® et les médicaments énumérés ci-après ont été évaluées lors d'études cliniques, et aucun ajustement de posologie n'est nécessaire lorsque ZEPATIER® est utilisé avec chacun de ces médicaments : agents acidoréducteurs (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H₂, antiacides), buprénorphine/naloxone, digoxine, dolutégravir, méthadone, mofétil mycophénolate, contraceptifs oraux, chélateurs de phosphate, pravastatine, prednisone, raltégravir, ribavirine, rilpivirine, fumarate de ténofovir disoproxil et sofosbuvir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Études sur les interactions médicamenteuses**).

Aucune interaction médicament-médicament cliniquement significative ne devrait survenir avec l'administration concomitante de ZEPATIER® et de l'abacavir, de l'emtricitabine, de l'entécavir et de la lamivudine.

Études sur les interactions médicamenteuses

Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées auprès d'adultes sains avec l'elbasvir et le grazoprévir individuellement, ou avec le produit combiné, en association avec des médicaments susceptibles d'être pris concurremment, ou avec des médicaments souvent utilisés pour évaluer les interactions pharmacocinétiques. Le tableau 9 présente un sommaire des effets de ces médicaments sur l'exposition à chacun des composants de ZEPATIER® (elbasvir et grazoprévir) et le tableau 10 présente un sommaire des effets de chacun des composants de ZEPATIER® sur l'exposition à ces médicaments. Pour de l'information sur les recommandations cliniques, voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**.

Le grazoprévir est un substrat des polypeptides OATP1B. L'administration concomitante de ZEPATIER® et de médicaments qui inhibent les polypeptides OATP1B peut entraîner une augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de grazoprévir.

On n'anticipe pas d'interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique où ZEPATIER® agirait comme inhibiteur d'autres enzymes du CYP, de l'UGT1A1, d'estérases (CES1, CES2 et CatA), de transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et d'OAT3 ou de transporteurs de cations organiques (OCT)2. *In vitro*, l'elbasvir et le grazoprévir ne se sont pas révélés des inducteurs du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A. Une étude clinique sur les interactions avec le montélukast a confirmé que le grazoprévir n'est pas un inhibiteur du CYP2C8 (isoenzyme du CYP ayant la plus faible CI₅₀ *in vitro*).

L'elbasvir n'exerce qu'une inhibition intestinale minimale de la P-gp chez l'humain et n'entraîne pas d'augmentation importante au plan clinique des concentrations de la digoxine (un substrat de la P-gp), avec une hausse de 11 % de l'ASC des concentrations plasmatiques ayant été observée (voir le tableau 10). Le grazoprévir n'est pas un inhibiteur de la P-gp *in vitro*. Par conséquent, aucun ajustement de posologie des substrats de la P-gp n'est nécessaire lorsqu'ils sont administrés conjointement avec ZEPATIER®.

L'elbasvir et le grazoprévir sont des inhibiteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP ou *breast cancer resistance protein*, un transporteur de médicaments) au niveau intestinal chez l'humain et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP administrés conjointement. L'elbasvir et le grazoprévir ne sont pas des inhibiteurs des polypeptides OATP1B chez l'humain.

Tableau 9 – Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir ou du grazoprévir en présence d'un médicament concomitant

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Posologie de l'EBR ou du GZR	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques de l'EBR et du GZR avec ou sans médicament coadministré (aucun effet = 1,00)			
					ASC [§]	C _{max}	C ₂₄
Antifongique							
Kétoconazole	400 mg une fois par jour	Dose unique d'EBR à 50 mg	7	EBR	1,80 (1,41 à 2,29)	1,29 (1,00 à 1,66)	1,89 (1,37 à 2,60)
	400 mg une fois par jour	Dose unique de GZR à 100 mg	8	GZR	3,02 (2,42 à 3,76)	1,13 (0,77 à 1,67)	--
Antimycobactérien							
Rifampine	Dose unique de 600 mg par voie i.v.	Dose unique d'EBR à 50 mg	14	EBR	1,22 (1,06 à 1,40)	1,41 (1,18 à 1,68)	1,31 (1,12 à 1,53)
	Dose unique de 600 mg par voie orale	Dose unique d'EBR à 50 mg	14	EBR	1,17 (0,98 à 1,39)	1,29 (1,06 à 1,58)	1,21 (1,03 à 1,43)
	600 mg par voie orale une fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	0,93 (0,75 à 1,17)	1,16 (0,82 à 1,65)	0,10 (0,07 à 0,13)
	Dose unique de 600 mg par voie i.v.	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	10,21 (8,68 à 12,00)	10,94 (8,92 à 13,43)	1,77 (1,40 à 2,24)
	Dose unique de 600 mg par voie orale	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	8,35 (7,38 à 9,45) [†]	6,52 (5,16 à 8,24)	1,62 (1,32 à 1,98)
Antiviraux contre le VHC							
EBR	20 mg une fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	10	GZR	0,90 (0,63 à 1,28)	0,87 (0,50 à 1,52)	0,94 (0,77 à 1,15)
GZR	200 mg une fois par jour	EBR à 20 mg une fois par jour	10	EBR	1,01 (0,83 à 1,24)	0,93 (0,76 à 1,13)	1,02 (0,83 à 1,24)
Inhibiteurs de la protéase du VIH							
Atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg une fois par jour	EBR à 50 mg une fois par jour	10	EBR	4,76 (4,07 à 5,56)	4,15 (3,46 à 4,97)	6,45 (5,51 à 7,54)
	300 mg/100 mg une fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	10,58 (7,78 à 14,39)	6,24 (4,42 à 8,81)	11,64 (7,96 à 17,02)
Darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg deux fois par jour	EBR à 50 mg une fois par jour	10	EBR	1,66 (1,35 à 2,05)	1,67 (1,36 à 2,05)	1,82 (1,39 à 2,39)
	600 mg/100 mg deux fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	13	GZR	7,50 (5,92 à 9,51)	5,27 (4,04 à 6,86)	8,05 (6,33 à 10,24)
Lopinavir/ ritonavir	400 mg/100 mg deux fois par jour	EBR à 50 mg une fois par jour	10	EBR	3,71 (3,05 à 4,53)	2,87 (2,29 à 3,58)	4,58 (3,72 à 5,64)
	400 mg/100 mg deux fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	13	GZR	12,86 (10,25 à 16,13)	7,31 (5,65 à 9,45)	21,70 (12,99 à 36,25)
Ritonavir [‡]	100 mg deux fois par jour	Dose unique de GZR à 200 mg	10	GZR	2,03 (1,60 à 2,56)	1,15 (0,60 à 2,18)	1,88 (1,65 à 2,14)
Inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase du VIH							
Dolutégravir	Dose unique de 50 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	12	EBR	0,98 (0,93 à 1,04)	0,97 (0,89 à 1,05)	0,98 (0,93 à 1,03)

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Posologie de l'EBR ou du GZR	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques de l'EBR et du GZR avec ou sans médicament coadministré (aucun effet = 1,00)			
					ASC [§]	C _{max}	C ₂₄
	Dose unique de 50 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	0,81 (0,67 à 0,97)	0,64 (0,44 à 0,93)	0,86 (0,79 à 0,93)
Raltégravir	Dose unique de 400 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg	10	EBR	0,81 (0,57 à 1,17)	0,89 (0,61 à 1,29)	0,80 (0,55 à 1,16)
	400 mg deux fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	11	GZR	0,89 (0,72 à 1,09)	0,85 (0,62 à 1,16)	0,90 (0,82 à 0,99)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH							
Éfavirenz	600 mg une fois par jour	EBR à 50 mg une fois par jour	10	EBR	0,46 (0,36 à 0,59)	0,55 (0,41 à 0,73)	0,41 (0,28 à 0,59)
	600 mg une fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	0,17 (0,13 à 0,24)	0,13 (0,09 à 0,19)	0,31 (0,25 à 0,38)
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	19	EBR	1,07 (1,00 à 1,15)	1,07 (0,99 à 1,16)	1,04 (0,98 à 1,11)
	25 mg une fois par jour	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	19	GZR	0,98 (0,89 à 1,07)	0,97 (0,83 à 1,14)	1,00 (0,93 à 1,07)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse du VIH							
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg une fois par jour	EBR à 50 mg une fois par jour	10	EBR	0,93 (0,82 à 1,05)	0,88 (0,77 à 1,00)	0,92 (0,81 à 1,05)
	300 mg une fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	0,86 (0,65 à 1,12)	0,78 (0,51 à 1,18)	0,89 (0,78 à 1,01)
Associations à teneurs fixes contre le VIH							
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil	150 mg 150 mg 200 mg	EBR à 50 mg/ GZR à 100 mg une fois par jour	21	EBR	2,18 (2,02 à 2,35)	1,91 (1,77 à 2,05)	2,38 (2,19 à 2,60)
	300 mg une fois par jour	EBR à 50 mg/ GZR à 100 mg une fois par jour	21	GZR	5,36 (4,48 à 6,43)	4,59 (3,70 à 5,69)	2,78 (2,48 à 3,11)
Immunosuppresseurs							
Cyclosporine	Dose unique de 400 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	14	EBR	1,98 (1,84 à 2,13)	1,95 (1,84 à 2,07)	2,21 (1,98 à 2,47)
	Dose unique de 400 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	14	GZR	15,21 (12,83 à 18,04)	17,00 (12,94 à 22,34)	3,39 (2,82 à 4,09)
Mofétil- mycophénolate	Dose unique de 1 000 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	14	EBR	1,07 (1,00 à 1,14)	1,07 (0,98 à 1,16)	1,05 (0,97 à 1,14)
	Dose unique de 1 000 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	14	GZR	0,74 (0,60 à 0,92)	0,58 (0,42 à 0,82)	0,97 (0,89 à 1,06)
Prednisone	Dose unique de 40 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	14	EBR	1,17 (1,11 à 1,24)	1,25 (1,16 à 1,35)	1,04 (0,97 à 1,12)
	Dose unique de 40 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	14	GZR	1,09 (0,95 à 1,25)	1,34 (1,10 à 1,62)	0,93 (0,87 à 1,00)
Tacrolimus	Dose unique de 2 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	16	EBR	0,97 (0,90 à 1,06)	0,99 (0,88 à 1,10)	0,92 (0,83 à 1,02)
	Dose unique de 2 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	16	GZR	1,12 (0,97 à 1,30)	1,07 (0,83 à 1,37)	0,94 (0,87 à 1,02)

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Posologie de l'EBR ou du GZR	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques de l'EBR et du GZR avec ou sans médicament coadministré (aucun effet = 1,00)			
				ASC [§]	C _{max}	C ₂₄	
Traitements de substitution aux opioïdes							
Buprénorphine/ naloxone	Dose unique de 8 mg/2 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg	15	EBR	1,22 (0,98 à 1,52)	1,13 (0,87 à 1,46)	1,22 (0,99 à 1,51)
	8 à 24 mg/2 à 6 mg une fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	0,80 (0,53 à 1,22)	0,76 (0,40 à 1,44)	0,69 (0,54 à 0,88)
Méthadone	20 à 120 mg une fois par jour	EBR à 50 mg une fois par jour	10	EBR	1,71 (1,16 à 2,51)	1,93 (1,30 à 2,86)	1,86 (1,22 à 2,83)
	20 à 150 mg une fois par jour	GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	1,03 (0,53 à 1,97)	0,88 (0,36 à 2,14)	0,77 (0,56 à 1,04)
Agents acidoréducteurs							
Famotidine	Dose unique de 20 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg/ de GZR à 100 mg	16	EBR	1,05 (0,92 à 1,18)	1,11 (0,98 à 1,26)	1,03 (0,91 à 1,17)
	Dose unique de 20 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg/ de GZR à 100 mg	16	GZR	1,10 (0,95 à 1,28)	0,89 (0,71 à 1,11)	1,12 (0,97 à 1,30)
Pantoprazole	40 mg une fois par jour	Dose unique d'EBR à 50 mg/ de GZR à 100 mg	16	EBR	1,05 (0,93 à 1,18)	1,02 (0,92 à 1,14)	1,03 (0,92 à 1,17)
	40 mg une fois par jour	Dose unique d'EBR à 50 mg/ de GZR à 100 mg	16	GZR	1,12 (0,96 à 1,30)	1,10 (0,89 à 1,37)	1,17 (1,02 à 1,34)
Chélateurs de phosphate							
Acétate de calcium	Dose unique de 2 668 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg + GZR à 100 mg	12	EBR	0,92 (0,75 à 1,14)	0,86 (0,71 à 1,04)	0,87 (0,70 à 1,09)
	Dose unique de 2 668 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg + GZR à 100 mg	12	GZR	0,79 (0,68 à 0,91)	0,57 (0,40 à 0,83)	0,77 (0,61 à 0,99)
Carbonate de sevelamer	Dose unique de 2 400 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg + GZR à 100 mg	12	EBR	1,13 (0,94 à 1,37)	1,07 (0,88 à 1,29)	1,22 (1,02 à 1,45)
	Dose unique de 2 400 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg + GZR à 100 mg	12	GZR	0,82 (0,68 à 0,99)	0,53 (0,37 à 0,76)	0,84 (0,71 à 0,99)
Statines							
Atorvastatine	Dose unique de 20 mg	GZR à 200 mg une fois par jour	9	GZR	1,26 (0,97 à 1,64)	1,26 (0,83 à 1,90)	1,11 (1,00 à 1,23)
Pravastatine	Dose unique de 40 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	12	EBR	0,98 (0,93 à 1,02)	0,97 (0,89 à 1,05)	0,97 (0,92 à 1,02)
	Dose unique de 40 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	12	GZR	1,24 (1,00 à 1,53)	1,42 (1,00 à 2,03)	1,07 (0,99 à 1,16)
Rosuvastatine	Dose unique de 10 mg	Dose unique d'EBR à 50 mg + GZR à 200 mg	11	EBR	1,09 (0,98 à 1,21)	1,11 (0,99 à 1,26)	0,96 (0,86 à 1,08)
	Dose unique de 10 mg	GZR à 200 mg une fois par jour	11	GZR	1,16 (0,94 à 1,44)	1,13 (0,77 à 1,65)	0,93 (0,84 à 1,03)
	Dose unique de 10 mg	EBR à 50 mg + GZR à 200 mg une fois par jour	11	GZR	1,01 (0,79 à 1,28)	0,97 (0,63 à 1,50)	0,95 (0,87 à 1,04)

Abréviations : EBR = elbasvir; GZR = grazoprévir; i.v. = intraveineuse; EBR + GZR = administration d'EBR et de GZR sous forme de comprimés distincts; EBR/GZR = administration d'EBR et de GZR sous forme d'association à teneurs fixes en comprimé

§ ASC_{0-inf} pour une dose unique, ASC_{0-24 h} pour une administration une fois par jour

† ASC_{0-24 h}

* Des doses plus élevées de ritonavir n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses avec le GZR

Tableau 10 – Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants avec l’elbasvir, le grazoprévir ou l’elbasvir et le grazoprévir pris conjointement

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Administration d’EBR et/ou de GZR	Posologie de l’EBR et/ou du GZR	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant, avec ou sans EBR et/ou GZR (aucun effet = 1,00)		
					ASC [§]	C _{max}	C _{min} [†]
Substrat de la P-gp							
Digoxine	Dose unique de digoxine à 0,25 mg	EBR	50 mg une fois par jour	18	1,11 (1,02 à 1,22)	1,47 (1,25 à 1,73)	--
Substrat du CYP3A							
Midazolam	Dose unique de midazolam à 2 mg	GZR	200 mg une fois par jour	11	1,34 (1,29 à 1,39)	1,15 (1,01 à 1,31)	--
Substrat du CYP2C8							
Montélukast	Dose unique de montélukast à 10 mg	GZR	200 mg une fois par jour	23	1,11 (1,01 à 1,20)	0,92 (0,81 à 1,06)	1,39 (1,25 à 1,56)
Antiviraux contre le VHC							
GS-331007	Dose unique de sofosbuvir à 400 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	16	1,13 (1,05 à 1,21)	0,87 (0,78 à 0,96)	1,53 (1,43 à 1,63)
Sofosbuvir	Dose unique de sofosbuvir à 400 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	16	2,43 (2,12 à 2,79) [‡]	2,27 (1,72 à 2,99)	--
Inhibiteurs de la protéase du VIH							
Atazanavir/ ritonavir	Atazanavir à 300 mg/ ritonavir à 100 mg une fois par jour	EBR	50 mg une fois par jour	8	1,07 (0,98 à 1,17)	1,02 (0,96 à 1,08)	1,15 (1,02 à 1,29)
	Atazanavir à 300 mg/ ritonavir à 100 mg une fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	11	1,43 (1,30 à 1,57)	1,12 (1,01 à 1,24)	1,23 (1,13 à 1,34)
Darunavir/ ritonavir	Darunavir à 600 mg/ ritonavir à 100 mg deux fois par jour	EBR	50 mg une fois par jour	8	0,95 (0,86 à 1,06)	0,95 (0,85 à 1,05)	0,94 (0,85 à 1,05)
	Darunavir à 600 mg/ ritonavir à 100 mg deux fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	13	1,11 (0,99 à 1,24)	1,10 (0,96 à 1,25)	1,00 (0,85 à 1,18)
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir à 400 mg/ ritonavir à 100 mg deux fois par jour	EBR	50 mg une fois par jour	9	1,02 (0,93 à 1,13)	1,02 (0,92 à 1,13)	1,07 (0,97 à 1,18)
	Lopinavir à 400 mg/ ritonavir à 100 mg deux fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	13	1,03 (0,96 à 1,16)	0,97 (0,88 à 1,08)	0,97 (0,81 à 1,15)
Inhibiteurs de transfert de brin de l’intégrase du VIH							
Dolutégravir	Dose unique de dolutégravir à 50 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	12	1,16 (1,00 à 1,34)	1,22 (1,05 à 1,40)	1,14 (0,95 à 1,36)
Raltégravir	Raltégravir à 400 mg deux fois par jour	EBR	Dose unique de 50 mg	10	1,02 (0,81 à 1,27)	1,09 (0,83 à 1,44)	0,99 (0,80 à 1,22) [§]
	Dose unique de raltégravir de 400 mg	GZR	200 mg une fois par jour	11	1,43 (0,89 à 2,30)	1,46 (0,78 à 2,73)	1,47 (1,08 à 2,00)

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Administration d'EBR et/ou de GZR	Posologie de l'EBR et/ou du GZR	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant, avec ou sans EBR et/ou GZR (aucun effet = 1,00)		
					ASC [§]	C _{max}	C _{min} [†]
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH							
Éfavirenz	Éfavirenz à 600 mg une fois par jour	EBR	50 mg une fois par jour	7	0,82 (0,78 à 0,86)	0,74 (0,67 à 0,82)	0,91 (0,87 à 0,96)
	Éfavirenz à 600 mg une fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	11	1,00 (0,96 à 1,05)	1,03 (0,99 à 1,08)	0,93 (0,88 à 0,98)
Rilpivirine	Rilpivirine à 25 mg une fois par jour	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	19	1,13 (1,07 à 1,20)	1,07 (0,97 à 1,17)	1,16 (1,09 à 1,23)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse du VIH							
Fumarate de ténofovir disoproxil	Fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg une fois par jour	EBR	50 mg une fois par jour	10	1,34 (1,23 à 1,47)	1,47 (1,32 à 1,63)	1,29 (1,18 à 1,41)
	Fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg une fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	12	1,18 (1,09 à 1,28)	1,14 (1,04 à 1,25)	1,24 (1,10 à 1,39)
	Fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg une fois par jour	EBR + GZR	50 mg + 100 mg une fois par jour	13	1,27 (1,20 à 1,35)	1,14 (0,95 à 1,36)	1,23 (1,09 à 1,40)
Associations à teneurs fixes contre le VIH							
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil	Elvitégravir à 150 mg une fois par jour	EBR/GZR	50 mg/100 mg une fois par jour	22	1,10 (1,00 à 1,21)	1,02 (0,93 à 1,11)	1,31 (1,11 à 1,55)
	Cobicistat à 150 mg une fois par jour	EBR/GZR	50 mg/100 mg une fois par jour	22	1,49 (1,42 à 1,57)	1,39 (1,29 à 1,50)	--
	Emtricitabine à 200 mg une fois par jour	EBR/GZR	50 mg/100 mg une fois par jour	22	1,07 (1,03 à 1,10)	0,96 (0,90 à 1,02)	1,19 (1,13 à 1,25)
	Fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg une fois par jour	EBR/GZR	50 mg/100 mg une fois par jour	22	1,18 (1,13 à 1,24)	1,25 (1,14 à 1,37)	1,20 (1,15 à 1,26)
Immunosuppresseurs							
Cyclosporine	Dose unique de cyclosporine à 400 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	14	0,96 (0,90 à 1,02)	0,90 (0,85 à 0,97)	1,00 (0,92 à 1,08) [§]
Acide mycophénolique	Dose unique de mofétil-mycophénolate à 1 000 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	14	0,95 (0,87 à 1,03)	0,85 (0,67 à 1,07)	--
Prednisolone	Dose unique de prednisone à 40 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	14	1,08 (1,01 à 1,16)	1,04 (0,99 à 1,09)	--
Prednisone	Dose unique de prednisone à 40 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	14	1,08 (1,00 à 1,17)	1,05 (1,00 à 1,10)	--

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Administration d'EBR et/ou de GZR	Posologie de l'EBR et/ou du GZR	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant, avec ou sans EBR et/ou GZR (aucun effet = 1,00)		
					ASC [§]	C _{max}	C _{min} [†]
Tacrolimus	Dose unique de tacrolimus à 2 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	16	1,43 (1,24 à 1,64)	0,60 (0,52 à 0,69)	1,70 (1,49 à 1,94) [§]
Contraceptifs oraux							
Éthinylestradiol (EE)	Dose unique de 0,03 mg d'EE/ 0,15 mg de LNG	EBR	50 mg une fois par jour	20	1,01 (0,97 à 1,05)	1,10 (1,05 à 1,16)	--
		GZR	200 mg une fois par jour	20	1,10 (1,05 à 1,14)	1,05 (0,98 à 1,12)	--
Lévonorgestrel (LNG)		EBR	50 mg une fois par jour	20	1,14 (1,04 à 1,24)	1,02 (0,95 à 1,08)	--
		GZR	200 mg une fois par jour	20	1,23 (1,15 à 1,32)	0,93 (0,84 à 1,03)	--
Traitements de substitution aux opioïdes							
Buprénorphine	Dose unique de buprénorphine à 8 mg/ naloxone à 2 mg	EBR	50 mg une fois par jour	15	0,98 (0,89 à 1,08)	0,94 (0,82 à 1,08)	0,98 (0,88 à 1,09)
	Buprénorphine à 8-24 mg/ naloxone à 2-6 mg une fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	12	0,98 (0,81 à 1,19)	0,90 (0,76 à 1,07)	--
(R)-méthadone	Méthadone à 20-120 mg une fois par jour	EBR	50 mg une fois par jour	10	1,03 (0,92 à 1,15)	1,07 (0,95 à 1,20)	1,10 (0,96 à 1,26)
	Méthadone à 20-150 mg une fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	12	1,09 (1,02 à 1,17)	1,03 (0,96 à 1,11)	--
(S)-méthadone	Méthadone à 20-120 mg une fois par jour	EBR	50 mg une fois par jour	10	1,09 (0,94 à 1,26)	1,09 (0,95 à 1,25)	1,20 (0,98 à 1,47)
	Méthadone à 20-150 mg une fois par jour	GZR	200 mg une fois par jour	12	1,23 (1,12 à 1,35)	1,15 (1,07 à 1,25)	--
Statines							
Atorvastatine	Dose unique d'atorvastatine à 10 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	16	1,94 (1,63 à 2,33)	4,34 (3,10 à 6,07)	0,21 (0,17 à 0,26)
	Dose unique d'atorvastatine à 20 mg	GZR	200 mg une fois par jour	9	3,00 (2,42 à 3,72)	5,66 (3,39 à 9,45)	--
Pravastatine	Dose unique de pravastatine à 40 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	12	1,33 (1,09 à 1,64) [¶]	1,28 (1,05 à 1,55)	--
Rosuvastatine	Dose unique de rosuvastatine à 10 mg	EBR + GZR	50 mg + 200 mg une fois par jour	12	2,26 (1,89 à 2,69) [#]	5,49 (4,29 à 7,04)	0,98 (0,84 à 1,13)
		GZR	200 mg une fois par jour	12	1,59 (1,33 à 1,89) [#]	4,25 (3,25 à 5,56)	0,80 (0,70 à 0,91)

Abréviations : EBR = elbasvir; GZR = grazoprévir; EBR + GZR = administration d'EBR et de GZR sous forme de comprimés distincts; EBR/GZR = administration d'EBR et de GZR sous forme d'association à teneurs fixes en comprimé

§ ASC_{0-inf} pour l'administration d'une dose unique; ASC_{0-24 h} pour l'administration d'une dose une fois par jour; ASC_{0-12 h} pour l'administration d'une dose deux fois par jour

† C₂₄ pour l'administration d'une dose une fois par jour; C₁₂ pour l'administration d'une dose deux fois par jour

‡ N = 14

§ C₁₂

¶ N = 10

N = 8

Interactions médicament-aliment

ZEPATIER[®] peut être pris avec ou sans aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration conjointe de ZEPATIER[®] et du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Puisque ZEPATIER[®] est une association à teneurs fixes, il n'est pas possible d'ajuster la dose recommandée.

Schémas posologiques recommandés chez les adultes

ZEPATIER[®] est une association à teneurs fixes de deux médicaments, offerte en un comprimé contenant 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir. La dose recommandée de ZEPATIER[®] est d'un comprimé par jour administré par voie orale, avec ou sans aliments (voir le **tableau 11** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Aucun ajustement de la dose n'est possible pour cette association à teneurs fixes.

Schéma thérapeutique et durée du traitement

Le tableau 11 ci-dessous présente le schéma thérapeutique et la durée de traitement recommandés pour ZEPATIER[®] en fonction de la population de patients et du génotype du VHC, chez des patients cirrhotiques ou non infectés par le VHC seul ou co-infectés par le VHC et le VIH-1.

Tableau 11 – Schéma thérapeutique et durée de traitement recommandés pour ZEPATIER® dans l'hépatite C chronique chez les patients cirrhotiques ou non

Traitement ^β	Durée
Patients infectés par le génotype 1 ou 4, naïfs de traitement ou rechuteurs après un traitement avec PR^β; patients infectés par le génotype 1, rechuteurs après un traitement avec IP+PR*	
ZEPATIER®	12 semaines <i>(un traitement de 8 semaines peut être envisagé chez les patients naïfs de traitement présentant une infection par le génotype 1b[†] du VHC sans fibrose importante ou cirrhose[‡])</i>
Patients infectés par le génotype 1 ayant connu un échec virologique pendant un traitement avec PR ou IP+PR[§] Patients infectés par le génotype 4 ayant connu un échec virologique pendant un traitement avec PR	
Génotype 1b [†] (échec antérieur avec PR ou IP+PR) ZEPATIER®	12 semaines
Génotype 1a (échec antérieur avec PR ou IP+PR) ou génotype 4 (échec antérieur avec PR) ZEPATIER® et ribavirine ^{¶, #}	16 semaines
Patients infectés par le génotype 3, naïfs de traitement	
ZEPATIER® et sofosbuvir [§]	12 semaines

^β Consulter la monographie des médicaments administrés en association avec ZEPATIER® pour connaître les renseignements posologiques qui leur sont propres.

^β PR : interféron alpha pégyulé + ribavirine.

* IP+PR : interféron alpha pégyulé + ribavirine + bocéprévir, siméprévir ou télaprévir.

[†] Inclut les patients avec infection avérée par un sous-type du génotype 1 autre que 1a ou 1b.

[‡] Patients sans fibrose importante ou cirrhose, tel qu'établi par une biopsie du foie (score METAVIR de F0 à F2) ou par des tests non invasifs.

[§] Les échecs virologiques pendant le traitement comprennent les patients ayant présenté une réponse nulle, une réponse partielle, un échappement virologique ou rebond virologique ou une intolérance à un traitement antérieur.

[¶] Au cours des études cliniques, la dose de ribavirine était établie en fonction du poids (< 66 kg = 800 mg/jour, 66 à 80 kg = 1 000 mg/jour, 81 à 105 kg = 1 200 mg/jour, > 105 kg = 1 400 mg/jour) et divisée en deux doses administrées avec de la nourriture. Pour plus d'information sur la posologie de la ribavirine et les ajustements posologiques, veuillez vous reporter aux renseignements d'ordonnance de la ribavirine.

[#] Les patients présentant une insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) devraient recevoir ZEPATIER® pendant 12 semaines sans ribavirine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale grave et IRST).

[§] Voir Insuffisance rénale grave et IRST.

Co-infection par le VHC et le VIH-1

L'innocuité et l'efficacité de ZEPATIER® ont été établies chez les patients co-infectés par les génotypes 1 et 4 du VHC et le VIH-1 naïfs de traitement, ainsi que chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC ayant été traités antérieurement. Les recommandations posologiques chez ces patients sont les mêmes que celles présentées dans le tableau 11.

Insuffisance rénale grave et IRST

Chez les patients infectés par le génotype 1 et présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou une IRST, y compris les patients sous hémodialyse, ZEPATIER® devrait être administré sans ribavirine en respectant la durée du traitement indiquée dans le tableau 11 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'IRST infectés par le génotype 1a ayant connu un échec virologique antérieur pendant le traitement, un traitement de 12 semaines avec ZEPATIER® sans ribavirine devrait être envisagé (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

L'innocuité et l'efficacité de ZEPATIER® administré chez les patients infectés par le génotype 4 et de ZEPATIER® administré avec du sofosbuvir chez les patients infectés par le génotype 3 et présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou une IRST, y compris les patients sous hémodialyse, n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique

ZEPATIER[®] peut être utilisé conformément aux recommandations chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). ZEPATIER[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) en raison de l'augmentation significative anticipée de la concentration plasmatique du grazoprévir (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

L'innocuité et l'efficacité de ZEPATIER[®] n'ont pas été établies chez les patients en attente d'une greffe de foie ou chez ceux qui ont reçu une greffe de foie. La concentration plasmatique du grazoprévir augmente quand ZEPATIER[®] est administré concurremment avec de la cyclosporine. L'administration concomitante de cyclosporine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Co-infection par le VHC et le VHB (virus de l'hépatite B)

L'innocuité et l'efficacité de ZEPATIER[®] n'ont pas été évaluées chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB.

Dose oubliée

Si un patient oublie une dose de ZEPATIER[®] dans un intervalle de 16 heures par rapport à l'heure habituelle de prise du médicament, il doit prendre la dose omise dès que possible, puis reprendre son horaire habituel. Si plus de 16 heures se sont écoulées depuis le moment où ZEPATIER[®] aurait dû être pris, le patient NE doit PAS prendre la dose oubliée et devrait seulement prendre la dose du jour selon l'horaire habituel. Il faut aviser le patient de ne pas doubler la dose.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les données sur le surdosage avec ZEPATIER[®] chez l'humain sont limitées. Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage avec ZEPATIER[®]. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller les signes ou les symptômes d'effets indésirables chez le patient et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

L'elbasvir ou le grazoprévir ne sont pas éliminés par hémodialyse, car ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'elbasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC et le grazoprévir, un inhibiteur de la protéase NS3/4A.

ZEPATIER[®] est une association à teneurs fixes d'elbasvir et de grazoprévir, deux antiviraux à action directe ciblant le virus de l'hépatite C (voir **MICROBIOLOGIE**).

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Des études approfondies de l'intervalle QT ont été effectuées avec l'elbasvir et le grazoprévir.

L'effet de l'elbasvir à 700 mg sur l'intervalle QTc a été évalué lors d'une étude approfondie avec répartition aléatoire, portant sur une dose unique, contrôlée par placebo et comparateur actif (moxifloxacine à 400 mg), et avec triple permutation menée auprès de 42 sujets sains. À une concentration plasmatique 3 à 4 fois supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique, l'elbasvir ne prolonge pas l'intervalle QTc de façon pertinente au plan clinique.

L'effet du grazoprévir à 1 600 mg sur l'intervalle QTc a été évalué lors d'une étude approfondie avec répartition aléatoire, portant sur une dose unique, contrôlée par placebo et comparateur actif (moxifloxacine à 400 mg), et avec triple permutation menée auprès de 41 sujets sains. À une concentration plasmatique 40 fois supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique, le grazoprévir ne prolonge pas l'intervalle QTc de façon pertinente au plan clinique.

Pharmacocinétique

Tableau 12 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de ZEPATIER[®] chez les sujets infectés par le VHC et non cirrhotiques

	C _{max}	ASC _{0-24 h}
Elbasvir		
Moyenne géométrique à l'état d'équilibre	137 nM	2 180 nM•h
Grazoprévir		
Moyenne géométrique à l'état d'équilibre	220 nM	1 860 nM•h

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir et du grazoprévir ont été évalués chez des sujets adultes non infectés par le VHC et chez des sujets adultes infectés par le VHC. Les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir étaient comparables chez les sujets sains et les sujets infectés par le VHC, et à des doses allant de 5 mg à 100 mg une fois par jour, ils étaient plus ou moins proportionnels à la dose. L'exposition au grazoprévir par voie orale est près de deux fois plus élevée chez les sujets infectés par le VHC que chez les sujets sains. Chez les sujets infectés par le VHC qui ont reçu des doses allant de 10 mg à 800 mg une fois par jour, l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques du grazoprévir était supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose. L'administration concomitante de la ribavirine ou du sofosbuvir avec ZEPATIER[®] n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'ASC des concentrations plasmatiques et sur la C_{max} de l'elbasvir et du grazoprévir, comparativement à celles observées avec ZEPATIER[®] en monothérapie. Après l'administration une fois par jour de ZEPATIER[®] à des sujets infectés par le VHC, l'elbasvir et le grazoprévir ont atteint l'état d'équilibre après environ 6 jours.

Absorption

Après l'administration de ZEPATIER[®] à des sujets infectés par le VHC, les concentrations plasmatiques maximales de l'elbasvir ont été observées après un T_{max} médian de 3 heures (intervalle de 3 à 6 heures); les concentrations plasmatiques maximales du grazoprévir ont été observées après un T_{max} médian de 2 heures (intervalle de 30 minutes à 3 heures). La biodisponibilité absolue de l'elbasvir est estimée à 32 % et celle du grazoprévir se situe entre 10 et 40 %.

Effets des aliments

Comparativement à l'administration du médicament à jeun, l'administration d'une dose unique de ZEPATIER[®] avec un repas riche en gras (900 kcal, dont 500 kcal provenant de matières grasses) à des sujets sains a entraîné une diminution de l'ASC_{0-inf} et de la C_{max} de l'elbasvir d'environ 11 % et 15 %, respectivement, ainsi qu'une augmentation de l'ASC_{0-inf} et de la C_{max} du grazoprévir d'environ 1,5 fois et 2,8 fois, respectivement. Ces différences d'exposition à l'elbasvir et au grazoprévir ne sont pas pertinentes sur le plan clinique; par conséquent, ZEPATIER[®] peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Chez l'humain, l'elbasvir et le grazoprévir se lient fortement (plus de 99,9 % et 98,8 %, respectivement) aux protéines plasmatiques. L'elbasvir et le grazoprévir se lient à l'albumine sérique et à l' α -1-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas significativement altérée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Au cours des études précliniques sur la distribution, l'elbasvir s'est distribué dans la plupart des tissus, y compris le foie, et le grazoprévir s'est distribué principalement dans le foie.

Métabolisme

L'elbasvir et le grazoprévir sont partiellement éliminés par métabolisme oxydatif, principalement par le CYP3A. Aucun métabolite circulant de l'elbasvir ou du grazoprévir n'a été décelé dans le plasma humain.

Élimination

Chez les sujets infectés par le VHC, la moyenne géométrique de la demi-vie terminale apparente (coefficient de variation [%]) est d'environ 24 (24 %) heures à une dose de 50 mg d'elbasvir et d'environ 31 (34 %) heures à une dose de 100 mg de grazoprévir.

L'elbasvir et le grazoprévir sont principalement éliminés dans les fèces, près de la totalité (> 90 %) de la dose radio-marquée ayant été retrouvée dans les fèces, comparativement à moins de 1 % dans l'urine.

Populations et situations particulières

Enfants

Les paramètres pharmacocinétiques de ZEPATIER[®] n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Des analyses de pharmacocinétique ont démontré que les ASC de l'elbasvir et du grazoprévir seraient respectivement 16 % et 45 % plus élevées chez les sujets de 65 ans et plus que chez les sujets de moins de 65 ans. Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER[®] n'est recommandé en fonction de l'âge (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Sexe

Des analyses de pharmacocinétique ont démontré que les ASC de l'elbasvir et du grazoprévir seraient respectivement 50 % et 30 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe.

Poids/IMC

Des analyses de pharmacocinétique ont démontré que le poids n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir. L'ASC du grazoprévir serait 15 % plus élevée chez un sujet pesant 53 kg que chez un sujet pesant 77 kg. Cet écart n'est pas pertinent sur le plan clinique pour le grazoprévir. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER[®] n'est recommandé en fonction du poids ou de l'IMC.

Race/origine ethnique

Des analyses de pharmacocinétique ont démontré que les ASC de l'elbasvir et du grazoprévir seraient respectivement 15 % et 50 % plus élevées chez les personnes asiatiques que chez les personnes de race blanche. Les estimations obtenues montrent que l'exposition à l'elbasvir et au grazoprévir était comparable chez les personnes de race blanche, de race noire ou afro-américaine. Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER[®] n'est recommandé en fonction de la race ou de l'origine ethnique.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir et du grazoprévir ont été évalués chez des sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh [CP-A], score de 5-6), une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh [CP-B], score de 7-9) ou une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh [CP-C], score de 10-15). De plus, les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir et du grazoprévir ont également été évalués chez des sujets infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique légère (CP-A) ou modérée (CP-B).

Chez les sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique légère (CP-A), l'ASC_{0-inf} de l'elbasvir était diminuée de 40 % comparativement à celle des sujets en bonne santé appariés. Chez les sujets non infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC_{0-24 h} du grazoprévir à l'état d'équilibre a augmenté de 70 % par rapport à celle observée chez les sujets sains appariés. Les analyses de pharmacocinétique des sujets infectés par le VHC effectuées dans le cadre des études de phase 2 et de phase 3 ont démontré que l'ASC à l'état d'équilibre de l'elbasvir était comparable chez les sujets infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique légère et chez les sujets non insuffisants hépatiques. L'ASC_{0-24 h} à l'état d'équilibre du grazoprévir a augmenté d'environ 65 % chez les sujets infectés par le VHC atteints d'une cirrhose compensée par rapport à celle observée chez les sujets infectés par le VHC non cirrhotiques.

L'ASC de l'elbasvir était diminuée de 28 % chez les sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée (CP-B). L'ASC à l'état d'équilibre de l'elbasvir était comparable chez les sujets infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée et chez les sujets non insuffisants hépatiques. Comparativement aux sujets en bonne santé appariés, l'ASC_{0-24 h} à l'état d'équilibre du grazoprévir était 5 fois plus élevée chez les sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée. ZEPATIER[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (CP-B) en raison de l'absence de données sur l'innocuité et l'efficacité cliniques chez ces patients et de l'augmentation anticipée de l'exposition au grazoprévir.

Par rapport aux sujets sains appariés, l'ASC_{0-inf} de l'elbasvir était diminuée de 12 % chez les sujets non infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique grave (CP-C). L'ASC_{0-24 h} à l'état d'équilibre du grazoprévir était 12 fois plus élevée chez les sujets non infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique grave, par rapport aux sujets sains appariés. ZEPATIER[®] est contre-indiqué chez les sujets infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique grave (CP-C) en raison de l'augmentation importante de l'exposition au grazoprévir observée chez les sujets non infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir et du grazoprévir ont été évalués chez des sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²), hémodialysés ou non, et chez des sujets infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale grave, hémodialysés ou non. L'elbasvir et le grazoprévir sont peu susceptibles d'être éliminés par dialyse péritonéale étant donné qu'ils se lient tous deux fortement aux protéines plasmatiques.

Par rapport aux sujets non infectés par le VHC et ayant une fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²), les valeurs de l'ASC de l'elbasvir et du grazoprévir ont augmenté de 86 % et de 65 %, respectivement, chez les sujets non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale grave qui n'étaient pas sous hémodialyse. Comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale, les valeurs de l'ASC de l'elbasvir et du grazoprévir sont restées les mêmes chez les sujets non infectés par le VHC qui présentaient une insuffisance rénale grave et dépendaient de l'hémodialyse. L'elbasvir et le grazoprévir se lient fortement aux protéines

plasmatiques. Ils ne sont pas éliminés par hémodialyse. Les concentrations d'elbasvir n'étaient pas quantifiables dans les échantillons de dialysat. Moins de 0,5 % de la dose de grazoprévir a été récupérée dans le dialysat après une séance d'hémodialyse de 4 heures. On ne s'attend pas à ce que l'elbasvir et le grazoprévir soient éliminés par une dialyse péritonéale.

Une analyse pharmacocinétique de populations indique que l'ASC de l'elbasvir était 25 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave dépendants de l'hémodialyse et 46 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave non dépendants de l'hémodialyse, comparativement à l'ASC de l'elbasvir observée chez les sujets qui n'avaient pas d'insuffisance rénale grave. Dans une analyse pharmacocinétique de populations chez des sujets infectés par le VHC, l'ASC du grazoprévir était 10 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave dépendants de l'hémodialyse et 40 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave non dépendants de l'hémodialyse, comparativement à l'ASC du grazoprévir observée chez les sujets qui n'avaient pas d'insuffisance rénale grave.

Dans l'ensemble, les variations observées en ce qui a trait à l'exposition à l'elbasvir et au grazoprévir chez les sujets infectés par le VHC et ayant une insuffisance rénale, hémodialysés ou non, ne sont pas pertinentes sur le plan clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans l'emballage original.

Conserver ZEPATIER® dans la plaquette alvéolée originale jusqu'à son utilisation afin de le protéger de l'humidité.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

Jeter tout produit non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

ZEPATIER® (elbasvir et grazoprévir) est une association à teneurs fixes offerte en comprimé pour administration par voie orale renfermant 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir. Les comprimés pelliculés de couleur beige et de forme ovale portent l'inscription « 770 » d'un côté et sont lisses de l'autre. ZEPATIER® est offert en deux plaquettes alvéolées de 28 comprimés en tout.

Composition

Les comprimés pelliculés ZEPATIER® contiennent 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, chlorure de sodium, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, hypromellose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarate de magnésium et succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E.

Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : cire de carnauba, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde ferrosoferrique et triacétine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Comprimés ZEPATIER® (elbasvir et grazoprévir)

Substance pharmaceutique

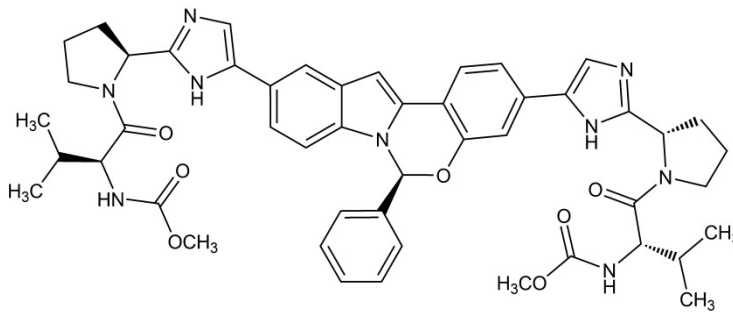
Elbasvir

Dénomination commune : elbasvir

Nom chimique : Diméthyl *N, N'*-([*(6S)*-6-phénylindolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis {1*H*-imidazole-5,2-diyl-(*2S*)-pyrrolidine-2,1-diyl}[(*2S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl])dicarbamate.

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₄₉H₅₅N₉O₇; 882,02

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'elbasvir est pratiquement insoluble dans l'eau (< 0,1 mg/mL) et très légèrement soluble dans l'éthanol (0,2 mg/mL), mais il est très soluble dans l'acétate d'éthyle et dans l'acétone.

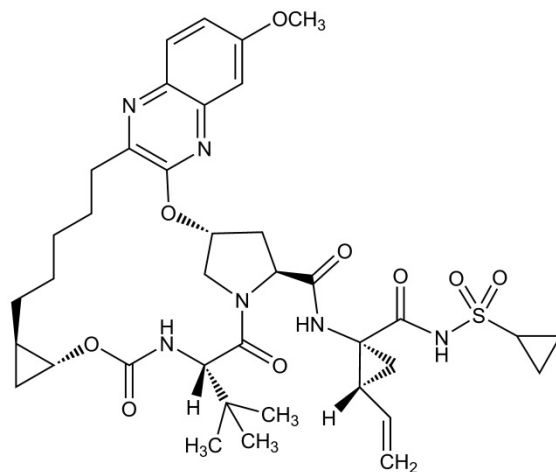
Grazoprévir

Dénomination commune : grazoprévir

Nom chimique : 1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropylsulfonamido)carbonyl]-2-éthénycyclopropyle]-14-méthoxy-5-(2-méthylpropan-2-yl)-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tétradécahydro-8*H*-7,10-méthanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadécino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide.

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₃₈H₅₀N₆O₉S; 766,90

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le grazoprévir est pratiquement insoluble dans l'eau (< 0,1 mg/mL), mais il est soluble dans l'éthanol et dans certains solvants organiques (p. ex., acétone, tétrahydrofurane et N, N-diméthylformamide).

ÉTUDES CLINIQUES

Aperçu des études cliniques

L'innocuité et l'efficacité de ZEPATIER® (association à teneurs fixes d'elbasvir/de grazoprévir) ont été évaluées au cours de 8 études cliniques menées auprès d'environ 1 800 sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1, 3 ou 4 du virus de l'hépatite C avec atteinte hépatique compensée (avec et sans cirrhose).

Le tableau 13 donne un résumé de ces études.

Tableau 13 – Résumé des protocoles des études cliniques sur le traitement de l'hépatite C chronique

Étude	Population	Groupe de sujets (nombre traités) et durée du traitement	Protocole
C-EDGE TN (P060)	GT 1, 4 NT cirrhotiques ou non	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER® pendant 12 semaines (N = 306) • Placebo pendant 12 semaines (N = 105) 	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de sujets naïfs de traitement, cirrhotiques ou non, présentant une infection par les génotypes 1 ou 4. Sujets répartis au hasard selon un rapport de 3:1 dans l'un des groupes suivants : ZEPATIER® pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivi d'une période ouverte de traitement avec ZEPATIER® pendant 12 semaines (groupe de traitement différé).
C-EDGE CO-INFECTION (P061)	GT 1, 4 NT, cirrhotiques ou non, co-infectés par le VHC et le VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER® pendant 12 semaines (N = 217) 	Étude ouverte menée auprès de sujets naïfs de traitement, cirrhotiques ou non, co-infectés par les génotypes 1 ou 4 du VHC et le VIH-1. Les sujets ont reçu ZEPATIER® pendant 12 semaines.
C-SURFER (P052)	GT 1 NT ou TA, cirrhotiques ou non et présentant une insuffisance rénale chronique	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[†] + GZR[†] pendant 12 semaines (N = 122) • Placebo pendant 12 semaines (N = 113) 	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de sujets infectés par le génotype 1 du VHC, cirrhotiques ou non et présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 4 (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m ²) ou de stade 5 (DFGe < 15 mL/min/1,73 m ²), y compris les sujets sous hémodialyse, naïfs de traitement ou ayant connu un échec thérapeutique à l'interféron (IFN) ou à interféron péguylé (IFN-peg) ± ribavirine (RBV). Sujets répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants : EBR + GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivi d'une période ouverte de traitement avec ZEPATIER® pendant 12 semaines (groupe de traitement différé). De plus, 11 sujets ont été traités de façon ouverte avec EBR + GZR pendant 12 semaines (groupe d'évaluation approfondie des paramètres pharmacocinétiques).

Étude	Population	Groupe de sujets (nombre traités) et durée du traitement	Protocole
C-WORTHY (P035)	GT 1, 3 NT, cirrhotiques ou non; TA et répondeurs nuls cirrhotiques ou non; NT, co-infectés par le VHC et le VIH-1 et non cirrhotiques	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[†] + GZR[†] pendant 8, 12 ou 18 semaines (N = 31, 136 et 63, respectivement) • EBR[†] + GZR[†] + RBV[†] pendant 8, 12 ou 18 semaines (N = 60, 152 et 65, respectivement) 	Étude ouverte comportant plusieurs groupes et sous-groupes, à répartition aléatoire et menée auprès de sujets infectés par les génotypes 1 ou 3, naïfs de traitement ou ayant connu un échec thérapeutique avec IFN-peg ± RBV. Dans le groupe ayant évalué un traitement de plus courte durée chez des patients infectés par le génotype 1b et non cirrhotiques, les sujets ont été répartis au hasard selon un rapport 1:1 pour recevoir EBR + GZR avec ou sans RBV pendant 8 semaines. Dans le groupe ayant évalué les patients infectés par le génotype 3, non cirrhotiques et naïfs de traitement, les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir EBR + GZR avec RBV pendant 12 ou 18 semaines. Dans les autres groupes, les sujets infectés par le génotype 1, cirrhotiques ou non et naïfs de traitement (co-infectés ou non par le VHC et le VIH-1) ou les sujets ayant connu une réponse nulle à l'IFN-peg + RBV, ont été répartis au hasard pour recevoir EBR + GZR avec ou sans RBV pendant 8, 12 ou 18 semaines.
C-SCAPE (P047)	GT 4 NT, non cirrhotiques	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[†] + GZR[†] pendant 12 semaines (N = 10) • EBR[†] + GZR[†] + RBV[†] pendant 12 semaines (N = 10) 	Étude ouverte à répartition aléatoire menée auprès de sujets naïfs de traitement, infectés par le génotype 4 et non cirrhotiques. Sujets répartis au hasard selon un rapport 1:1 pour recevoir EBR + GZR pendant 12 semaines ou EBR + GZR + RBV pendant 12 semaines.
C-EDGE TE (P068)	GT 1, 4 TA, cirrhotiques ou non, co-infectés par le VHC et le VIH-1 ou non	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER[®] pendant 12 ou 16 semaines (N = 105 et 101, respectivement) • ZEPATIER[®] + RBV[†] pendant 12 ou 16 semaines (N = 104 et 104, respectivement) 	Étude ouverte à répartition aléatoire menée auprès de sujets infectés par les génotypes 1 ou 4, cirrhotiques ou non, co-infectés ou non par le VHC et le VIH-1 et ayant connu un échec thérapeutique avec IFN-peg + RBV. Sujets répartis au hasard selon un rapport 1:1:1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants : ZEPATIER [®] pendant 12 semaines, ZEPATIER [®] + RBV pendant 12 semaines, ZEPATIER [®] pendant 16 semaines ou ZEPATIER [®] + RBV pendant 16 semaines.
C-SALVAGE (P048)	GT 1 Patients cirrhotiques ou non, TA avec un inhibiteur de la protéase du VHC [‡]	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[†] + GZR[†] + RBV[†] pendant 12 semaines (N = 79) 	Étude ouverte menée auprès de sujets infectés par le génotype 1, cirrhotiques ou non et ayant connu un échec thérapeutique avec le bocéprévir, le siméprévir ou le téléprévir en association avec l'IFN-peg + RBV. Les sujets ont reçu EBR + GZR + RBV pendant 12 semaines.

Étude	Population	Groupe de sujets (nombre traités) et durée du traitement	Protocole
C-SWIFT (P074)	GT 1, 3 NT, cirrhotiques ou non	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER[®] + sofosbuvir[§] pendant 8 ou 12 semaines chez les patients infectés par le génotype 3 (N = 15 et N = 26, respectivement) • ZEPATIER[®] + sofosbuvir[§] pendant 4, 6 ou 8 semaines chez les patients infectés par le génotype 1 (N = 31, 50 et 21, respectivement) 	Étude ouverte portant sur ZEPATIER [®] + sofosbuvir auprès de sujets infectés par les génotypes 1 ou 3. Les sujets non cirrhotiques présentant une infection par le génotype 3 ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir un traitement de 8 ou de 12 semaines, et les sujets cirrhotiques ont reçu un traitement de 12 semaines. Les sujets non cirrhotiques présentant une infection par le génotype 1 ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir un traitement de 4 ou de 6 semaines, et les sujets cirrhotiques ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir un traitement de 6 ou de 8 semaines.

GT = Génotype

NT = Patients naïfs de traitement

TA = Patients traités antérieurement (patients ayant connu un échec thérapeutique avec l'interféron [IFN] ou avec l'interféron alpha péguylé [IFN-peg] avec ou sans ribavirine [RBV] ou ayant présenté une intolérance à un traitement antérieur)

* EBR = elbasvir à 50 mg; GZR = grazoprévir à 100 mg; EBR + GZR = co-administration des deux médicaments séparément

† La RBV était administrée à une dose quotidienne totale de 800 mg à 1 400 mg et en fonction du poids (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

‡ Échec antérieur au bocéprévir, télaprévir ou au siméprévir en association avec l'IFN-peg + RBV

§ La dose de sofosbuvir était de 400 mg une fois par jour

Le paramètre principal de toutes les études était une réponse virologique soutenue (RVS), définie par un taux d'ARN du VHC plus bas que la limite inférieure de quantification (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement. Au cours de ces études, les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés à l'aide du test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (version 2.0) avec une LIQ de 15 UI/mL d'ARN du VHC, sauf dans les études C-WORTHY et C-SCAPE où la LIQ a été établie à 25 UI/mL d'ARN du VHC.

Études cliniques menées auprès de sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du virus de l'hépatite C et naïfs de traitement

Le tableau 14 présente les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets naïfs de traitement, présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du VHC et qui ont reçu ZEPATIER[®] pendant 12 semaines lors des études C-EDGE TN, C-EDGE CO-INFECTION, C-SURFER, C-WORTHY et C-SCAPE.

Tableau 14 – Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du virus de l'hépatite C, naïfs de traitement, cirrhotiques ou non, ayant reçu ZEPATIER® pendant 12 semaines

Étude	C-EDGE TN (P060)	C-EDGE CO-INFECTION (co-infection par le VHC et le VIH-1) (P061)	C-SURFER (MRC de stades 4 et 5, avec hémodialyse) (P052)	C-WORTHY (P035)	C-SCAPE (P047)	Toutes les études
Schéma thérapeutique	ZEPATIER® 12 semaines N = 306 n (%)	ZEPATIER® 12 semaines N = 217 n (%)	EBR + GZR 12 semaines N = 101 n (%)	EBR + GZR 12 semaines N = 103 n (%)	EBR + GZR 12 semaines N = 10 n (%)	N = 737 n (%)
Caractéristiques						
Âge (années)						
Moyenne						
Moyenne (É.T.)	52 (11)	49 (9)	57 (9)	51 (12)	45 (7)	52 (11)
Sexe						
Hommes	168 (55)	182 (84)	74 (73)	66 (64)	6 (60)	496 (67)
Race						
Blanche	190 (62)	166 (76)	51 (50)	88 (85)	8 (80)	503 (68)
Noire ou afro-américaine	59 (19)	38 (18)	46 (46)	10 (10)	1 (10)	154 (21)
Asiatique	45 (15)	6 (3)	3 (3)	2 (2)	1 (10)	57 (8)
Autre	12 (4)	7 (3)	1 (< 1)	3 (3)	0 (0)	23 (3)
Génotype IL28B						
CC	98 (32)	77 (35)	26 (26)	26 (25)	3 (30)	230 (31)
Non CC	206 (67)	140 (65)	73 (72)	77 (75)	7 (70)	503 (68)
Inconnu	2 (< 1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (< 1)
Génotype du VHC						
1a	157 (51)	144 (66)	53 (52)	72 (70)	0 (0)	426 (58)
1b	131 (43)	44 (20)	48 (48)	29 (28)	0 (0)	252 (34)
1 – autre	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	3 (< 1)
4	18 (6)	28 (13)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	56 (8)
Taux initial de l'ARN du VHC						
> 800 000 UI/mL	215 (70)	127 (59)	56 (55)	85 (83)	7 (70)	490 (66)
Présence ou non de cirrhose*						
Non cirrhotiques	236 (77)	182 (84)	97 (96)	74 (72)	10 (100)	599 (81)
Cirrhotiques	70 (23)	35 (16)	4 (4)	29 (28)	0 (0)	138 (19)
Stade de fibrose hépatique (score METAVIR)^{†*}						
F0 à F2	201 (66)	159 (73)	74 (73)	66 (64)	10 (100)	510 (69)
F3	35 (11)	23 (11)	11 (11)	8 (8)	0 (0)	77 (10)
F4	70 (23)	35 (16)	4 (4)	29 (28)	0 (0)	138 (19)
Co-infection par le VHC et le VIH	0 (0)	217 (100)	0 (0)	30 (29)	0 (0)	247 (34)

[†] Par biopsie du foie ou par examens non invasifs.

* Au total, 12 sujets ayant participé à l'étude C-SURFER et pour lesquels les données sur la fibrose sont incomplètes ont été considérés comme étant non cirrhotiques et ont été exclus du stade de fibrose hépatique.

Résultats des études

Le tableau 15 présente les résultats thérapeutiques observés avec ZEPATIER® chez les patients naïfs de traitement dans les études C-EDGE TN, C-EDGE CO-INFECTION, C-SURFER, C-WORTHY et C-SCAPE et d'après les données regroupées de ces études. Les résultats thérapeutiques observés chez les sujets traités avec ZEPATIER® dans les groupes de traitement immédiat et le groupe d'évaluation pharmacocinétique approfondie lors des études C-EDGE TN

et C-SURFER, y sont présentés. Dans les études C-WORTHY et C-SCAPE, l'ajout de la RBV au traitement n'a pas entraîné d'amélioration des résultats thérapeutiques. Par conséquent, seuls les groupes recevant un traitement de 12 semaines sans RBV sont présentés au tableau 15.

Tableau 15 – Résultats thérapeutiques après 12 semaines de traitement chez des sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du virus de l'hépatite C, naïfs de traitement, cirrhotiques ou non

Étude	C-EDGE TN (P060)	C-EDGE CO-INFECTION (co-infection par le VHC et le VIH-1) (P061)	C-SURFER (IRC de stades 4 et 5, avec hémodialyse) (P052)	C-WORTHY (P035)	C-SCAPE (P047)	Toutes les études
Schéma thérapeutique	ZEPATIER® 12 semaines N = 306	ZEPATIER® 12 semaines N = 217	EBR + GZR 12 semaines N = 101	EBR + GZR 12 semaines N = 103	EBR + GZR 12 semaines N = 10	N = 737
Taux global de RVS	95 % (291/306)	95 % (206/217)	95 % (96/101)	94 % (97/103)	90 % (9/10)	95 % (699/737)
IC à 95 % [†]	(92,0 à 97,2)	(91,1 à 97,4)	(88,8 à 98,4)	(87,7 à 97,8)	(55,5 à 99,8)	(93,0 à 96,3)
Résultats chez les sujets sans RVS						
Échec virologique pendant le traitement [#]	< 1 % (1/306)	0 % (0/217)	0 % (0/101)	2 % (2/103)	0 % (0/10)	< 1 % (3/737)
Rechute	3 % (10/306)	3 % (7/217)	0 % (0/101)	2 % (2/103)	0 % (0/10)	3 % (19/737)
Autres [†]	1 % (4/306)	2 % (4/217)	5 % (5/101)	2 % (2/103)	101 % (1/10)	2 % (16/737)
RVS par génotype						
GT 1a	92 % (144/157)	94 % (136/144)	98 % (52/53)	93 % (67/72)	-----	94 % (399/426)
GT 1b [‡]	98 % (129/131)	96 % (43/45)	92 % (44/48)	97 % (30/31)	-----	96 % (246/255)
GT 4	100 % (18/18)	96 % (27/28)	-----	-----	90 % (9/10)	96 % (54/56)
RVS en présence ou non d'une cirrhose						
Non cirrhotiques [§]	94 % (223/236)	94 % (171/182)	95 % (92/97)	93 % (69/74)	90 % (9/10)	94 % (564/599)
Cirrhotiques	97 % (68/70)	100 % (35/35)	100 % (4/4)	97 % (28/29)	-----	98 % (135/138)
RVS en présence ou non du VIH						
Infection par le VHC seulement	95 % (291/306)	-----	95 % (96/101)	97 % (71/73)	90 % (9/10)	95 % (467/490)
Co-infection par le VHC et le VIH-1	-----	95 % (206/217)	-----	87 % (26/30)	-----	94 % (232/247)

[†] Intervalle de confiance établi à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

[#] Inclut les sujets ayant présenté un échappement virologique.

[†] Sous « Autres » sont regroupés les sujets qui ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables, les sujets perdus de vue pendant le suivi ou les sujets qui se sont retirés de l'étude.

[‡] Inclut les sous-types du génotype 1 autres que 1a ou 1b.

[§] Inclut un sujet de l'étude C-SCAPE pour lequel la présence d'une cirrhose n'avait pas été établie (« inconnu »).

Aucun sujet infecté par le VIH-1 n'a changé de traitement antirétroviral en raison d'une perte de l'effet de suppression de l'ARN plasmatique du VIH-1. Chez les sujets naïfs de traitement, les résultats thérapeutiques étaient comparables chez les sujets non cirrhotiques et ceux présentant une cirrhose compensée et chez les sujets co-infectés ou non par le VHC et le VIH-1. Les résultats thérapeutiques étaient comparables chez les sujets atteints ou non d'IRC à un stade avancé, y compris les sujets sous hémodialyse.

Étude clinique sur un traitement de 8 semaines menée auprès de sujets naïfs de traitement, non cirrhotiques souffrant d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C

Dans l'étude C-WORTHY, les patients naïfs de traitement, non cirrhotiques, présentant une infection chronique par le génotype 1b du VHC, ont reçu EBR + GZR avec ou sans RBV pendant 8 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients naïfs de traitement, non cirrhotiques et non co-infectés par le VIH-1, souffrant d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C et ayant reçu ZEPATIER® pendant 8 semaines sont présentées ci-dessous.

Dans l'étude C-WORTHY, les patients naïfs de traitement, non cirrhotiques, présentant une infection chronique par le génotype 1b du VHC ont reçu EBR + GZR avec ou sans ribavirine pendant 8 semaines. Chez les sujets traités avec EBR + GZR sans la ribavirine, l'âge médian était de 56 ans (intervalle de 28 à 71 ans); 42 % étaient des hommes; 81 % étaient de race blanche; 19 % étaient de race noire ou afro-américaine; 3 % étaient d'origine hispanique ou latine; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m²; 87 % présentaient un taux initial d'ARN du VHC supérieur à 800 000 UI/mL; 90 % avaient des allèles IL28B non CC (CT ou TT); 100 % avaient un nombre initial de plaquettes $\geq 100 \times 10^3$ /mL et un taux initial d'albumine $\geq 3,5$ g/dL déterminés par biopsie ou par examens non invasifs; tous les patients étaient non cirrhotiques et 94 % (29/31) avaient un score METAVIR de F0 à F2, les deux autres sujets ayant un score METAVIR de F3.

Résultats de l'étude

Le tableau 16 présente les résultats thérapeutiques observés chez les sujets naïfs de traitement, non cirrhotiques, présentant une infection par le génotype 1b du VHC qui ont reçu EBR + GZR pendant 8 semaines lors de l'étude C-WORTHY. L'ajout de la RBV n'a pas amélioré les résultats observés avec EBR + GZR.

Tableau 16 – C-WORTHY : résultats thérapeutiques après 8 semaines de traitement chez des sujets naïfs de traitement, non cirrhotiques présentant une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C

Étude	C-WORTHY (P035)
Schéma thérapeutique	EBR + GZR 8 semaines N = 31
Taux global de RVS	94 % (29/31)
IC à 95 % [†]	(78,6 à 99,2)
Résultats chez les sujets sans RVS	
Échec virologique pendant le traitement	0 (0/31)
Rechute	6 % (2/31)
RVS en fonction du stade de la fibrose hépatique	
Score Metavir F0 à F2	97 % (28/29)
Score Metavir F3	50 % (1/2)

[†] Selon la méthode de Clopper-Pearson.

Études cliniques menées auprès de sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du virus de l'hépatite C et ayant été traités antérieurement

Étude C-EDGE TE – Sujets ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l'IFN-peg et la RBV

Le tableau 17 présente les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du VHC, ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l'IFN-peg et la RBV.

Tableau 17 – C-EDGE TE : données démographiques et caractéristiques initiales des sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du virus de l'hépatite C, cirrhotiques ou non, ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l'IFN-peg et la RBV, et traités pendant 12 ou 16 semaines

Étude	C-EDGE TE (P068)			
	ZEPATIER® 12 semaines N = 105 n (%)	ZEPATIER® + RBV 12 semaines N = 104 n (%)	ZEPATIER® 16 semaines N = 101 n (%)	ZEPATIER® + RBV 16 semaines N = 104 n (%)
Caractéristiques				
Âge (années)				
Moyenne (É.T.)	56 (10)	55 (8)	55 (10)	55 (10)
Sexe				
Hommes	66 (63)	72 (69)	67 (66)	63 (61)
Race				
Blanche	66 (63)	70 (67)	72 (71)	78 (75)
Noire ou afro-américaine	23 (22)	24 (23)	9 (9)	15 (14)
Asiatique	15 (14)	9 (9)	18 (18)	8 (8)
Autre	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (2)	3 (3)
Génotype IL28B				
CC	20 (19)	16 (15)	25 (25)	20 (19)
Non CC	84 (80)	86 (83)	76 (75)	84 (81)
Donnée manquante	1 (< 1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Génotype du VHC				
1a	61 (58)	60 (58)	48 (48)	58 (56)
1b	34 (32)	29 (28)	48 (48)	36 (35)
1 – autre	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
4	9 (9)	15 (14)	5 (5)	8 (8)
Taux initial de l'ARN du VHC (UI/mL)				
> 800 000 UI/mL	84 (80)	75 (72)	83 (82)	76 (73)
Présence ou non d'une cirrhose				
Non cirrhotiques	68 (65)	69 (66)	65 (64)	68 (65)
Cirrhotiques	37 (35)	35 (34)	36 (36)	36 (35)
Stade de la fibrose hépatique (score METAVIR)[†]				
F0 à F2	49 (47)	55 (53)	53 (52)	55 (53)
F3	19 (18)	14 (13)	12 (12)	13 (12)
F4	37 (35)	35 (34)	36 (36)	36 (35)
Co-infection par le VHC et le VIH	6 (6)	5 (5)	6 (6)	4 (4)

[†] Par biopsie du foie ou par examens non invasifs.

Résultats des études

Le tableau 18 présente les résultats thérapeutiques observés chez les sujets ayant reçu ZEPATIER® avec ou sans RBV pendant 12 ou 16 semaines.

Tableau 18 – C-EDGE TE : résultats thérapeutiques après 12 ou 16 semaines de traitement chez des sujets présentant une infection chronique par les génotypes 1 ou 4 du virus de l'hépatite C, cirrhotiques ou non, ayant connu un échec thérapeutique à l'IFN-peg et la RBV

Étude	C-EDGE TE (P068)			
	ZEPATIER® 12 semaines N = 105	ZEPATIER® + RBV 12 semaines N = 104	ZEPATIER® 16 semaines N = 101	ZEPATIER® + RBV 16 semaines N = 104
Taux global de RVS	92 % (97/105)	94 % (98/104)	93 % (94/101)	97 % (101/104)
IC à 95 % ^p	(85,5 à 96,7)	(87,9 à 97,9)	(86,2 à 97,2)	(91,8 à 99,4)
Résultats chez les sujets sans RVS				
Échec virologique pendant le traitement [#]	0 % (0/105)	0 % (0/104)	2 % (2/101)	0 % (0/104)

Étude	C-EDGE TE (P068)			
	ZEPATIER® 12 semaines N = 105	ZEPATIER® + RBV 12 semaines N = 104	ZEPATIER® 16 semaines N = 101	ZEPATIER® + RBV 16 semaines N = 104
Rechute	6 % (6/105)	6 % (6/104)	4 % (4/101)	0 % (0/104)
Autres†	2 % (2/105)	0 % (0/104)	1 % (1/101)	3 % (3/104)
RVS par génotype				
GT 1a	90 % (55/61)	93 % (56/60)	94 % (45/48)	95 % (55/58)
GT 1b‡	100 % (35/35)	97 % (28/29)	96 % (46/48)	100 % (38/38)
GT 4	78 % (7/9)	93 % (14/15)	60 % (3/5)	100 % (8/8)
RVS en présence ou non d'une cirrhose				
Non-cirrhotiques	94 % (64/68)	97 % (67/69)	92 % (60/65)	96 % (65/68)
Cirrhotiques	89 % (33/37)	89 % (31/35)	94 % (34/36)	100 % (36/36)
RVS selon la réponse au traitement antérieur contre le VHC				
Échec virologique pendant le traitement¶	89 % (62/70)	91 % (60/66)	92 % (60/65)	95 % (63/66)
Patients rechuteurs	100 % (35/35)	100 % (38/38)	94 % (34/36)	100 % (38/38)
RVS en présence ou non du VIH				
Infection par le VHC seulement	92 % (91/99)	94 % (93/99)	94 % (89/95)	97 % (97/100)
Co-infection par le VHC et le VIH	100 % (6/6)	100 % (5/5)	83 % (5/6)	100 % (4/4)

^p Selon la méthode de Clopper-Pearson.

[#] Inclut les sujets ayant présenté un échappement ou un rebond virologique.

[†] Sous « Autres » sont regroupés les sujets qui ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables, les sujets perdus de vue pendant le suivi ou les sujets qui se sont retirés de l'étude.

[‡] Inclut les sous-types du génotype 1 autres que 1a ou 1b.

[¶] Inclut les patients répondeurs nuls et les répondeurs partiels.

Dans l'ensemble, 92 % et 97 % des sujets traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines et avec ZEPATIER® + RBV pendant 16 semaines, respectivement, ont obtenu une RVS. Le taux de RVS était de 100 % chez les patients rechuteurs traités avec ZEPATIER® pendant 12 semaines, indépendamment du génotype du VHC ou de la présence de cirrhose. Le taux de RVS était de 100 % chez les sujets infectés par le génotype 1b qui ont reçu ZEPATIER® pendant 12 semaines, indépendamment de la présence de cirrhose ou de la réponse au traitement antérieur contre le VHC.

Chez les sujets infectés par les génotypes 1a ou 4, antérieurement répondeurs nuls ou partiels, le taux de réponse le plus élevé a été observé avec l'administration de ZEPATIER® + RBV pendant 16 semaines. Chez les sujets ayant reçu ZEPATIER® + RBV pendant 16 semaines, les résultats thérapeutiques sont restés comparables les sujets cirrhotiques et non cirrhotiques, et aucun sujet n'a connu d'échec thérapeutique dû à un échec virologique. Parmi les patients infectés par les génotypes 1a ou 4, antérieurement répondeurs nuls ou partiels, une RVS a été obtenue chez 93 % des sujets traités avec ZEPATIER® + RBV pendant 16 semaines; 90 % des sujets traités avec ZEPATIER® seul pendant 16 semaines; 90 % des sujets traités avec ZEPATIER® + RBV pendant 12 semaines et 84 % des sujets traités avec ZEPATIER® seul pendant 12 semaines.

Aucun échec virologique au VIH-1 n'a été observé chez les sujets co-infectés par le VHC et le VIH-1 ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l'IFN-peg + RBV. Chez les sujets traités antérieurement, les résultats thérapeutiques étaient comparables sans égard à la présence ou non d'une cirrhose compensée et chez les sujets co-infectés ou non par le VHC et le VIH-1.

Étude C-SALVAGE – Sujets ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l’IFN-peg + RBV + inhibiteur de la protéase du VHC (bocéprévir, siméprévir ou télaprévir)

Le tableau 19 présente les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets cirrhotiques ou non, ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l’IFN-peg + RBV, en association avec un inhibiteur de la protéase du VHC, infectés par le génotype 1 et traités avec EBR + GZR + RBV pendant 12 semaines.

Tableau 19 – C-SALVAGE : données démographiques et caractéristiques initiales des sujets ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l’IFN-peg + RBV + inhibiteur de la protéase du VHC (bocéprévir, siméprévir ou télaprévir)

Étude	C-SALVAGE (P048)
Schéma thérapeutique	EBR à 50 mg + GZR à 100 mg + RBV 12 semaines N = 79 n (%)
Caractéristiques	
Âge (années)	
Moyenne (É.T.)	54 (10)
Sexe	
Hommes	46 (58)
Race	
Blanche	77 (97)
Noire ou afro-américaine	2 (3)
Génotype IL28B	
CC	2 (3)
Non CC	77 (97)
Génotype du VHC	
1a	30 (38)
1b	49 (62)
Taux initial de l’ARN du VHC (UI/mL)	
> 800 000 UI/mL	50 (63)
Présence ou non de cirrhose	
Non cirrhotiques	45 (57)
Cirrhotiques	34 (43)
Stade de la fibrose hépatique (score METAVIR)[†]	
F0 à F2	37 (47)
F3	8 (10)
F4	34 (43)
Substitutions dans la protéase NS3 associées à une résistance	
Absence	43 (54)
Présence	36 (46)

[†] Par biopsie du foie ou par examens non invasifs.

Résultats des études

Le tableau 20 présente les résultats thérapeutiques observés chez les sujets ayant reçu ZEPATIER[®] et la ribavirine pendant 12 semaines.

Tableau 20 – C-SALVAGE : résultats thérapeutiques observés chez les sujets ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l’IFN-peg + RBV + inhibiteur de la protéase du VHC (bocéprévir, siméprévir ou télaprévir)

Étude	C-SALVAGE (P048)
Schéma thérapeutique	EBR à 50 mg + GZR à 100 mg + RBV 12 semaines N = 79
Taux global de RVS	96 % (76/79)
IC à 95 % [†]	(89,3 à 99,2)
Résultats chez les sujets sans RVS	
Échec virologique pendant le traitement	0 % (0)
Rechute	4 % (3/79)
Autre [‡]	0 % (0)
RVS par génotype	
1a	93 % (28/30)
1b	98 % (48/49)
RVS en présence ou non d’une cirrhose	
Non cirrhotiques	98 % (44/45)
Cirrhotiques	94 % (32/34)
RVS en présence ou non, à l’état initial, de substitutions dans la protéase NS3 associées à une résistance	
Absence	100 % (43/43)
Présence	92 % (33/36)

[†] Selon la méthode de Clopper-Pearson.

[‡] Sous « Autres » sont regroupés les sujets qui ont abandonné l’étude en raison d’effets indésirables, les sujets perdus de vue pendant le suivi ou les sujets qui se sont retirés de l’étude.

Dans l’ensemble, 96 % (76/79) des sujets ayant reçu EBR + GZR + RBV pendant 12 semaines ont obtenu une RVS. En tout, 4 % (3/79) des sujets n’ont pas obtenu de RVS en raison d’une rechute. Les résultats thérapeutiques étaient comparables chez les sujets infectés par les génotypes 1a et 1b, chez les sujets ayant présenté différentes réponses au traitement antérieur contre le VHC et chez les sujets cirrhotiques ou non. Les résultats thérapeutiques étaient également comparables chez les sujets porteurs de variantes de la protéase NS3 associée à de la résistance (voir **MICROBIOLOGIE**) à l’état initial.

Du fait de l’absence d’impact des substitutions au niveau de la protéase NS3 associées à de la résistance sur les résultats thérapeutiques et compte tenu des analyses d’efficacité effectuées auprès des participants aux études C-SALVAGE et C-EDGE TE traités antérieurement, le schéma thérapeutique recommandé chez les patients ayant connu un échec thérapeutique antérieur à l’IFN-peg + RBV en association avec le bocéprévir, le siméprévir ou le télaprévir est le suivant : pour les patients rechuteurs infectés par le génotype 1, administrer ZEPATIER[®] pendant 12 semaines; pour les patients infectés par le génotype 1b et ayant connu un échec virologique antérieur en cours de traitement, administrer ZEPATIER[®] pendant 12 semaines; et pour les patients infectés par le génotype 1a ayant connu un échec virologique antérieur en cours de traitement, administrer ZEPATIER[®] + RBV pendant 16 semaines (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Étude clinique chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale chronique à un stade avancé et d'une infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C

Le tableau 21 présente les données démographiques et les caractéristiques initiales lors de l'étude C-SURFER, des sujets infectés par le génotype 1, cirrhotiques ou non, présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 4 (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou de stade 5 (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²), y compris les sujets sous hémodialyse, naïfs de traitement ou ayant connu un échec thérapeutique antérieur avec l'IFN ou avec l'IFN-peg ± RBV.

Tableau 21 – C-SURFER : données démographiques et caractéristiques initiales des sujets présentant une insuffisance rénale chronique à un stade avancé et une infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C, cirrhotiques ou non, naïfs de traitement ou ayant connu un échec thérapeutique avec l'IFN ou avec l'IFN-peg ± RBV

Étude	C-SURFER (P052)
Schéma thérapeutique	EBR + GZR 12 semaines N = 122 n (%)
Caractéristiques	
Âge (années)	
Moyenne (E.T.)	57 (9)
Sexe	
Hommes	92 (75)
Race	
Blanche	61 (50)
Noire ou afro-américaine	55 (45)
Asiatique	5 (4)
Autre	1 (< 1)
Génotype IL28B	
CC	32 (26)
Non CC	88 (72)
Donnée manquante	2 (2)
Génotype du VHC	
1a	63 (52)
1b	59 (48)
1 – autre	0 (0)
Taux initial de l'ARN du VHC (UI/mL)	
> 800 000 UI/mL	69 (57)
Présence ou non d'une cirrhose	
Non cirrhotiques	115 (94)
Cirrhotiques	7 (6)
Stade de la fibrose hépatique (score METAVIR)[†]	
F0 à F2	87 (71)
F3	13 (11)
F4	7 (6)
Aucun signe de cirrhose selon les marqueurs biologiques	15 (12)
Stades d'IRC	
Stade 4	22 (18)
Stade 5	100 (82)
Patients hémodialysés	92 (75)
Traitement antérieur du VHC	
Naïfs de traitement	101 (83)
Sujets traités antérieurement	21 (17)

[†] Par biopsie du foie ou par examens non invasifs.

Résultats des études

Le tableau 22 présente les résultats thérapeutiques observés chez les sujets traités pendant 12 semaines avec ZEPATIER® dans les groupes de traitement immédiat et d'évaluation approfondie des paramètres pharmacocinétiques.

Tableau 22 – C-SURFER : résultats thérapeutiques des sujets présentant une insuffisance rénale chronique à un stade avancé et une infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C, cirrhotiques ou non, et naïfs de traitement ou ayant connu un échec thérapeutique avec l'IFN ou avec l'IFN-peg ± RBV

Étude	C-SURFER (P052)
Schéma thérapeutique	EBR + GZR 12 semaines N = 122 [¶]
Taux global de RVS	94 % (115/122) [†]
IC à 95 % [#]	(88,5 à 97,7)
Résultats chez les sujets sans RVS	
Échec virologique pendant le traitement	0 % (0/122)
Rechute	< 1 % (1/122)
Autre [‡]	5 % (6/122)
RVS par génotype	
GT 1a	97 % (61/63)
GT 1b [§]	92 % (54/59)
RVS en présence ou non d'une cirrhose	
Non cirrhotiques	95 % (109/115)
Cirrhotiques	86 % (6/7)
RVS selon la réponse au traitement antérieur contre le VHC	
Sujets naïfs de traitement	95 % (96/101)
Sujets traités antérieurement	90 % (19/21)
RVS chez les patients hémodialysés ou non	
Patients non hémodialysés	97 % (29/30)
Patients hémodialysés	93 % (86/92)
RVS selon le stade de l'insuffisance rénale chronique	
Stade 4	100 % (22/22)
Stade 5	93 % (93/100)

[¶] Inclut les sujets du groupe d'évaluation approfondie des paramètres pharmacocinétiques.

[#] Selon la méthode de Clopper-Pearson.

[†] Une RVS a été observée chez 99 % (115/116) des sujets de l'analyse principale de la population prédéterminée, qui excluait les sujets n'ayant pas reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ceux pour lesquels des données étaient manquantes en raison de leur décès ou de l'abandon précoce de l'étude pour des raisons n'ayant aucun lien avec la réponse au traitement.

[‡] Sous « Autres » sont regroupés les sujets qui ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables, les sujets perdus de vue pendant le suivi ou les sujets qui se sont retirés de l'étude.

[§] Inclut les sous-types du génotype 1 autres que 1a ou 1b.

Étude clinique menée auprès de sujets naïfs de traitement présentant une infection chronique par le génotype 3 du virus de l'hépatite C

Le tableau 23 présente les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets présentant une infection chronique par le génotype 3 du VHC, naïfs de traitement, cirrhotiques ou non, co-infectés ou non par le VIH-1 qui ont reçu ZEPATIER® + sofosbuvir pendant 8 ou 12 semaines dans le cadre de l'étude C-SWIFT.

Tableau 23 – C-SWIFT : données démographiques et caractéristiques initiales des sujets présentant une infection chronique par le génotype 3 du virus de l’hépatite C, cirrhotiques ou non et naïfs de traitement

Étude	C-SWIFT (P074)	
	ZEPATIER® + sofosbuvir 8 semaines N = 15 n (%)	ZEPATIER® + sofosbuvir 12 semaines N = 26 n (%)
Caractéristiques		
Âge (années)		
Moyenne (É.T.)	51 (10)	48 (11)
Sexe		
Hommes	11 (73)	18 (69)
Race		
Blanche	15 (100)	26 (100)
Génotype IL28B		
CC	6 (40)	9 (35)
Non CC	9 (60)	17 (65)
Taux initial de l’ARN du VHC		
> 800 000 UI/mL	7 (47)	14 (54)
Présence ou non d’une cirrhose		
Non cirrhotiques	15 (100)	14 (54)
Cirrhotiques	0 (0)	12 (46)
Stade de la fibrose hépatique (score METAVIR)[†]		
F0 à F2	14 (93)	11 (42)
F3	1 (7)	3 (12)
F4	0 (0)	12 (46)

[†] Par biopsie du foie ou par examens non invasifs.

Résultats des études

Le tableau 24 présente les résultats thérapeutiques observés chez les sujets ayant reçu ZEPATIER® + sofosbuvir pendant 8 ou 12 semaines.

Tableau 24 – C-SWIFT : résultats thérapeutiques observés chez des sujets naïfs de traitement, cirrhotiques ou non, présentant une infection chronique par le génotype 3 du virus de l’hépatite C

Étude	C-SWIFT (P074)	
	ZEPATIER® + sofosbuvir 8 semaines N = 15	ZEPATIER® + sofosbuvir 12 semaines N = 26
Taux global de RVS	93 % (14/15)	92 % (24/26)
IC à 95 % [‡]	(68,1 à 99,8)	(74,9 à 99,1)
Résultats chez les sujets sans RVS		
Échec virologique pendant le traitement	0 % (0/15)	0 % (0/26)
Rechute	7 % (1/15)	4 % (1/26)
Autres [†]	0 % (0/15)	4 % (1/26)
RVS en présence ou non d’une cirrhose		
Non cirrhotiques	93 % (14/15)	100 % (14/14)
Cirrhotiques	-----	83 % (10/12)

[‡] Selon la méthode de Clopper-Pearson.

[†] Sous « Autres » sont regroupés les sujets qui ont abandonné l’étude en raison d’effets indésirables, les sujets perdus de vue pendant le suivi ou les sujets qui se sont retirés de l’étude.

Dans l'ensemble, une RVS a été observée chez 92 % (24/26) des sujets infectés par le génotype 3, naïfs de traitement, cirrhotiques ou non qui ont reçu ZEPATIER® simultanément avec le sofosbuvir pendant 12 semaines et chez 93 % (14/15) des sujets naïfs de traitement, non cirrhotiques qui ont reçu ZEPATIER® en association avec le sofosbuvir pendant 8 semaines. Selon l'ensemble des résultats, y compris les taux de RVS observés chez les patients cirrhotiques, un traitement de 12 semaines avec EBR + GZR pris simultanément avec le sofosbuvir est recommandé chez les sujets infectés par le génotype 3, cirrhotiques ou non.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

ZEPATIER® est composé de deux antiviraux à action directe dont les modes d'action diffèrent et dont les profils de résistance ne se chevauchent pas afin de cibler efficacement le VHC à différentes étapes de son cycle de vie.

L'elbasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC essentielle à la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. Le mode d'action de l'elbasvir a été établi sur la base de son activité antivirale en milieu de culture cellulaire et d'études de résistance.

Le grazoprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC 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. Lors d'une épreuve biochimique, le grazoprévir a inhibé l'activité protéolytique des protéases NS3/4A recombinantes du VHC des génotypes 1a, 1b, 3 et 4 à des CI_{50} variant entre 4 et 690 pM.

Activité antivirale

Lors d'essais sur les réplicons du VHC, les valeurs de la CE_{50} de l'elbasvir par rapport aux réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 3a et 4 étaient de 0,004 nM, de 0,003 nM, de 0,14 nM et de 0,0003 nM, respectivement. La valeur médiane de la CE_{50} de l'elbasvir par rapport aux réplicons chimériques codant les séquences de la NS5A provenant d'isolats cliniques était de 0,005 nM pour le génotype 1a (intervalle de 0,003 à 0,009 nM; N = 5), de 0,009 nM pour le génotype 1b (intervalle de 0,005 à 0,010 nM; N = 5), de 0,02 nM pour le génotype 3a (intervalle de 0,01 à 0,33 nM; N = 9) et de 0,0007 nM pour le génotype 4 (intervalle de 0,0002 à 34 nM; N = 14).

Lors d'essais sur les réplicons du VHC, les valeurs de la CE_{50} du grazoprévir par rapport aux réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 3 et 4 étaient de 0,4 nM, 0,5 nM, 35 nM et 0,3 nM, respectivement.

La valeur médiane de la CE_{50} du grazoprévir par rapport aux réplicons chimériques codant les séquences de la NS3/4A provenant d'isolats cliniques était de 0,8 nM pour le génotype 1a (intervalle de 0,4 à 5,1 nM; N = 10), de 0,3 nM pour le génotype 1b (intervalle de 0,2 à 5,9 nM; N = 9), de 5,85 nM pour le génotype 3 (intervalle de 2,1 à 7,6 nM; N = 6) et de 0,2 nM pour le génotype 4 (intervalle de 0,11 à 0,33 nM; N = 5).

L'évaluation du traitement associant l'elbasvir et le grazoprévir, la ribavirine ou le sofosbuvir n'a démontré aucun effet antagoniste sur la réduction des taux d'ARN du VHC dans les cellules des réplicons. L'évaluation du traitement associant l'elbasvir et la ribavirine ou le sofosbuvir n'a démontré aucun effet antagoniste sur la réduction des taux d'ARN du VHC dans les cellules des réplicons.

Résistance

En culture cellulaire

Des réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite à l'elbasvir et au grazoprévir ont été sélectionnés en culture cellulaire pour les génotypes 1a, 1b, 3 et 4 qui ont entraîné l'émergence de substitutions d'acides aminés dans les protéines NS5A ou NS3, respectivement, associées à de la résistance. Le phénotype des protéines NS5A ou NS3 porteuses de substitutions d'acides aminés sélectionnées en culture cellulaire ou mises en évidence au cours des études cliniques de phases 2b et 3 a été caractérisé dans les réplicons des génotypes 1a, 1b ou 4. Les substitutions d'acides aminés dans les protéines NS5A et NS3 ont été testées dans un système de réplication stable ou transitoire et dans certains cas, dans les deux types de système. Une activité antivirale réduite au maximum est signalée.

Dans les réplicons du génotype 1a du VHC, l'activité virale de l'elbasvir a été réduite de 6 à 2 000 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéine NS5A : Q30D (925 fois), Q30E (56 fois), Q30H (8 fois), Q30R (125 fois), L31I (134 fois), L31M (10 fois), L31V (125 fois), H58D (6 fois), Y93C (50 fois), Y93H (600 fois) et Y93N (2 000 fois). Dans les réplicons du génotype 1b, l'activité antivirale de l'elbasvir a été réduite de 3 à 17 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéine NS5A : L31F (17 fois), L31M (7 fois), L31V (3 fois) et Y93H (17 fois). Dans les réplicons du génotype 3, l'activité antivirale de l'elbasvir a été réduite de 50 à 1 280 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéine NS5A : A30D (1 280 fois), A30K (50 fois), L31F (143 fois), L31M (330 fois) et Y93H (485 fois). Dans les réplicons du génotype 4, l'activité antivirale de l'elbasvir a été réduite de 4 à 1 828 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéine NS5A : L30H (240 fois), L30F (15 fois), L30S (4 fois), P32L (5 fois), P58D (1 828 fois) et Y93H (23 fois). En général, dans les réplicons des génotypes 1a, 1b ou 4, une addition des substitutions associées à de la résistance à l'elbasvir a réduit davantage l'activité antivirale de l'elbasvir.

Dans les réplicons du génotype 1a du VHC, l'activité virale du grazoprévir a été réduite de 5 à 212 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéase NS3 : Y56H (16 fois), A156G (5 fois), D168A (95 fois), D168E (16 fois), D168 F (21 fois) D168G (32 fois), D168H (12 fois), D168I (40 fois), D168K (212 fois), D168L (11 fois), D168N (8 fois), D168T (98 fois) D168V (56 fois) et D168Y (104 fois). Les substitutions V36M, V55A, Q80K/L et V107I n'ont eu aucun effet sur l'activité antivirale du grazoprévir. Dans les réplicons du génotype 1b, l'activité antivirale a été réduite de 8 à 375 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéase NS3 : Y56H (13 fois), A156T (280 fois), A156V (375 fois), D168A (14 fois), D168F (76 fois), D168G (11 fois), D168H (51 fois), D168I (13 fois), D168K (121 fois), D168L (15 fois), D168T (26 fois), D168V (14 fois), D168Y (8 fois), R155G (28 fois), R155T (13 fois), R155W (27 fois). La substitution V107I n'a eu aucun effet sur l'activité du grazoprévir. Dans les réplicons du génotype 3, l'activité antivirale a été réduite de 4 à 7 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéase NS3 : N77S (7 fois),

Q168R (4 fois) et Q178R (5 fois). Dans les réplicons du génotype 4, l'activité antivirale a été réduite de 110 à 320 fois en présence d'une seule des substitutions suivantes dans la protéase NS3 : D168A (320 fois) et D168V (110 fois). En général, dans les réplicons des génotypes 1a, 1b ou 4, une addition des substitutions associées à de la résistance au grazoprévir a réduit davantage l'activité antivirale du grazoprévir.

Dans les études cliniques

Dans une analyse des données regroupées portant sur des sujets infectés par les génotypes 1 ou 4 et traités avec ZEPATIER® ou l'elbasvir et le grazoprévir pris conjointement, avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phases 2 et 3, des analyses de résistance ont été effectuées auprès de 50 sujets ayant présenté un échec virologique et pour lesquels les données de séquençage étaient disponibles (6 patients avec échec virologique pendant le traitement et 44 patients avec rechute après le traitement).

Le tableau 25 présente les substitutions apparues pendant le traitement et observées dans les populations virales, chez ces sujets, en fonction des génotypes. Des substitutions apparues pendant le traitement ont été décelées au niveau des deux cibles du VHC chez 23 sujets sur 37 (62 %) infectés par le génotype 1a, chez 1 sujet sur 8 (13 %) infectés par le génotype 1b et chez 2 sujets sur 5 (40 %) infectés par le génotype 4.

Tableau 25 – Substitutions d'acides aminés apparues pendant le traitement décelées lors de l'analyse des données regroupées des études cliniques de phase 2 et 3 portant sur l'administration de ZEPATIER® avec ou sans ribavirine

Cible	Substitutions d'acides aminés apparues pendant le traitement	Génotype 1a N = 37 % (n)	Génotype 1b N = 8 % (n)	Génotype 4 N = 5 % (n)
NS5A	L'une des substitutions suivantes dans la protéine NS5A : M/L28A/G/T/S [§] Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81 % (30)	88 % (7)	100 % (5)
	M/L28A/G/T/S	19 % (7)	13 % (1)	60 % (3)
	Q30H/K/Y	14 % (5)	–	–
	Q30R	46 % (17)	–	–
	L/M31M/F/I/V [†]	11 % (4)	25 % (2)	40 % (2)
	H/P58D [‡]	5 % (3)	–	20 % (1)
	Y93H/N/S	14 % (5)	63 % (5)	20 % (1)
NS3	L'une des substitutions suivantes dans la protéase NS3 : V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78 % (29)	25 % (2)	40 % (2)
	V36L/M	11 % (4)	--	--
	Y56F/H	14 % (5)	13 % (1)	--
	V107I	3 % (1)	13 % (1)	--
	R155I/K	5 % (2)	--	--
	A156T	27 % (10)	13 % (1)	20 % (1)
	A156G/V/M	8 % (3)	--	60 % (3)
	V158A	5 % (2)	--	--
	D168A	35 % (13)	--	20 % (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14 % (5)	--	20 % (1)
	V170I	--	--	20 % (1)

[§] Les séquences de référence de la protéine NS5A au niveau de l'acide aminé en position 28 sont M (génotype 1a) et L (génotype 1b, génotypes 4a et 4d).

[†] Les séquences de références de la protéine NS5A au niveau de l'acide aminé en position 31 sont L (génotype 1a et génotype 1b) et M (génotypes 4a et 4d).

[‡] Les séquences de références de la protéine NS5A au niveau de l'acide aminé en position 58 sont H (génotype 1a) et P (génotype 1b, génotypes 4a et 4d).

Une analyse portant sur les sujets infectés par le génotype 3, traités avec ZEPATIER® et le sofosbuvir pendant 12 semaines dans une étude clinique de phase 2, a révélé un cas de rechute. Ce sujet présentait la substitution Y93H dans la protéine NS5A, qui était apparue pendant le traitement.

Résistance croisée *in vitro*

In vitro, l'elbasvir est actif contre les substitutions M28V et Q30L dans la protéine NS5A du génotype 1a, contre les substitutions L28M/V, R30Q, L31V et Y93C dans la protéine NS5A du génotype 1b et contre la substitution M31V dans la protéine NS5A du génotype 4 conférant une résistance aux autres inhibiteurs de la NS5A. En général, les autres substitutions dans la protéine NS5A conférant une résistance aux inhibiteurs de la NS5A peuvent également conférer une résistance à l'elbasvir. Les substitutions dans la protéine NS5A conférant une résistance à l'elbasvir peuvent diminuer l'activité antivirale des autres inhibiteurs de la NS5A. L'elbasvir est entièrement actif contre les substitutions conférant une résistance aux inhibiteurs de la protéase NS3/4A : T54S, Q80K, R155K, A156T/V, D168V et D168Y.

In vitro, le grazoprévir est actif contre les substitutions suivantes dans la protéase NS3 du génotype 1a conférant une résistance aux autres inhibiteurs de protéase NS3/4A : V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, A156S, D168S, I170T/V. *In vitro*, le grazoprévir est actif contre les substitutions suivantes dans la protéase NS3 du génotype 1b conférant une résistance aux autres inhibiteurs de protéase NS3/4A : V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Certaines substitutions A156 et D168 dans la protéase NS3 réduisent l'activité antivirale du grazoprévir et d'autres inhibiteurs de protéase NS3/4A. Le grazoprévir est entièrement actif contre les variantes associées à de la résistance et sélectionnées par les inhibiteurs de la NS5A : L31I/M/V et Y93H.

Les substitutions associées à une résistance aux inhibiteurs de la NS5B sont sensibles à l'elbasvir ou au grazoprévir.

Persistance des substitutions associées à de la résistance

La persistance des substitutions d'acides aminés associées à de la résistance à l'elbasvir et au grazoprévir dans les protéines NS5A et NS3 apparues pendant le traitement a été évaluée lors des études de phases 2 et 3 menées auprès de sujets infectés par le génotype 1 du VHC, chez qui une substitution associée à de la résistance est apparue au niveau de la cible du produit pendant le traitement et pour lesquels des données avaient été recueillies pendant au moins 24 semaines après le traitement.

Les substitutions dans la protéine NS5A associées à de la résistance apparues pendant le traitement étaient généralement plus persistantes que celles associées à de la résistance dans la protéase NS3. Chez les sujets infectés par le génotype 1 du VHC chez qui au moins une substitution dans la protéine NS5A associée à de la résistance est apparue pendant le traitement, les substitutions sont devenues indétectables à la semaine 12 du suivi chez seulement 5 % (2/44) des sujets et chez 0 % (0/12) des sujets pour lesquels des données avaient été recueillies jusqu'à la semaine 24 de suivi.

Chez les sujets infectés par le génotype 1 du VHC et chez qui des substitutions dans la protéase NS3 associées à de la résistance sont apparues pendant le traitement, les substitutions sont devenues indétectables à la semaine 24 du suivi chez 67 % (10/15) des sujets, d'après le séquençage de la population.

Étant donné le nombre limité de sujets infectés par les génotypes 3 et 4 chez qui des substitutions associées à de la résistance dans les protéines NS5A et NS3 sont apparues pendant le traitement, les tendances à l'égard de la persistance des substitutions associées à une résistance pendant le traitement pour ces génotypes n'ont pu être établies.

Effet du polymorphisme des protéines du VHC présentes au départ sur la réponse au traitement
Au cours des études cliniques de phases 2 et 3 portant sur ZEPATIER® ou sur la prise simultanée d'elbasvir et de grazoprévir, avec ou sans ribavirine, des analyses ont été effectuées pour évaluer le lien entre la présence initiale de polymorphisme dans la protéine NS5A ou NS3 et la réponse au traitement chez les sujets ayant obtenu une RVS ou ayant connu un échec virologique (voir **ÉTUDES CLINIQUES**), pour lesquels les séquences initiales étaient connues. La présence initiale de polymorphisme a également été évaluée dans la protéine NS5A en position 28, 30, 31, 58 et 93. Comparativement à un réplicon de référence du génotype 1a du VHC, les substitutions suivantes dans la protéine NS5A ont réduit l'activité antivirale de l'elbasvir de plus de 5 fois : M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D et Y93C/H/N. La présence initiale de polymorphisme a été évaluée dans la protéase NS3 en position 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 et 175.

Génotype 1a

Dans une analyse des données regroupées des sujets infectés par le génotype 1a du VHC, la présence initiale de polymorphisme dans la protéine NS5A réduisant de plus de 5 fois l'activité antivirale *in vitro* de l'elbasvir a été décelée chez 6 % (29/491) des sujets naïfs de traitement et chez 8 % (26/334) des sujets ayant été traités antérieurement. Dans le groupe de patients naïfs de traitement, 98 % (432/439) des sujets ne présentant aucun polymorphisme dans la protéine NS5A au départ et 55 % (16/29) des sujets présentant au départ un polymorphisme dans la protéine NS5A réduisant de plus de 5 fois l'activité antivirale *in vitro* de l'elbasvir ont obtenu une RVS. Dans le groupe ayant été traité antérieurement, 99 % (291/295) des sujets ne présentant aucun polymorphisme dans la protéine NS5A au départ et 50 % (13/26) des sujets présentant au départ un polymorphisme dans la protéine NS5A réduisant de plus de 5 fois l'activité antivirale *in vitro* de l'elbasvir ont obtenu une RVS.

Dans une analyse des données regroupées, la présence de polymorphisme dans la protéase NS3 avant le début du traitement, y compris Q80K, n'a exercé aucun effet sur la réponse au traitement chez les sujets infectés par le génotype 1a du VHC.

Génotype 1b

Dans une analyse des données regroupées, la présence de polymorphisme dans la protéine NS5A avant le début du traitement n'a exercé aucun effet sur la réponse au traitement chez les sujets naïfs de traitement infectés par le génotype 1b du VHC. La présence de polymorphisme dans la protéine NS5A réduisant de plus de 5 fois l'activité antivirale *in vitro* de l'elbasvir a été décelée chez 14 % (36/259) des sujets ayant été traités antérieurement. En tout, 100 % (223/223) des

sujets ne présentant aucun polymorphisme dans la protéine NS5A au départ et 86 % (31/36) des sujets présentant au départ un polymorphisme dans la protéine NS5A réduisant de plus de 5 fois l'activité antivirale *in vitro* de l'elbasvir ont obtenu une RVS.

Dans une analyse des données regroupées, la présence de polymorphisme dans la protéase NS3 avant le début du traitement n'a exercé aucun effet sur la réponse au traitement chez les sujets infectés par le génotype 1b du VHC.

Génotype 4

Dans une analyse des données regroupées, la présence de polymorphisme dans la protéine NS5A avant le début du traitement n'a exercé aucun effet sur la réponse au traitement chez les sujets infectés par le génotype 4 du VHC.

Dans une analyse des données regroupées, la présence de polymorphisme dans la protéase NS3 avant le début du traitement n'a exercé aucun effet sur la réponse au traitement chez les sujets naïfs de traitement infectés par le génotype 4 du VHC. La présence initiale de polymorphisme dans la protéase NS3 a été décelée par séquençage de la population chez 19 % (7/36) des sujets infectés par le génotype 4 du VHC ayant été traités antérieurement. Dans ce groupe, 100 % (7/7) des sujets présentant au départ un polymorphisme dans la protéase NS3 ont obtenu une RVS, comparativement à 86 % (25/29) des sujets ne présentant aucun polymorphisme dans la protéase NS3 au départ.

Génotype 3

Au cours d'une étude de phase 2 (C-SWIFT) portant sur ZEPATIER® administré en association avec le sofosbuvir, la présence de polymorphisme dans la protéine NS5A avant le début du traitement n'a exercé aucun effet sur la réponse au traitement chez les sujets infectés par le génotype 3 du VHC. La présence initiale de polymorphisme dans la protéine NS5A a été décelée par séquençage de la population chez 12 % (3/25) des sujets infectés par le génotype 3 du VHC et naïfs de traitement. Dans ce groupe, 100 % (3/3) des sujets présentant au départ un polymorphisme dans la protéine NS5A ont obtenu une RVS, comparativement à 95 % (21/22) des sujets ne présentant aucun polymorphisme dans la protéine NS5A au départ.

Dans cette analyse, la présence de polymorphisme dans la protéase NS3 avant le début du traitement n'a exercé aucun effet sur la réponse au traitement chez les sujets naïfs de traitement infectés par le génotype 3 du VHC.

Aucun sujet ne présentait au départ de polymorphisme dans la protéine NS5B.

TOXICOLOGIE

Toxicologie générale

Elbasvir

Une phospholipidose dans les organes lymphoïdes associés au tractus gastro-intestinal a été décrite chez le chien, et elle était réversible à l'arrêt du traitement. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 25 mg/kg/jour (environ 1,6 fois la dose clinique selon l'ASC). La pertinence clinique de la phospholipidose n'est pas connue.

Aucun effet toxique sur un organe cible n'a été observé. La DSENO chez les rats, les chiens et les souris correspondait à la dose la plus élevée évaluée, et elle était de 1 000 mg/kg/jour (environ 9, 7 et 63 fois supérieure à la dose clinique selon l'ASC, respectivement).

Grazoprévir

Les organes cibles identifiés dans les études de toxicité à doses répétées étaient la sphère hépatobiliaire, les organes reproducteurs chez les mâles et le tractus gastro-intestinal. La marge d'innocuité pour ces changements était > 80 fois la dose clinique selon l'ASC.

Mutagenèse et carcinogenèse

Lors d'une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris des tests de mutagenicité microbienne, la recherche d'aberrations chromosomiques sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois et des tests du micronoyau *in vivo* chez le rat, l'elbasvir et le grazoprévir n'ont exercé aucun effet génotoxique.

Aucune étude sur la carcinogenèse n'a porté sur l'elbasvir ou le grazoprévir.

Si ZEPATIER® est administré conjointement avec la ribavirine ou le sofosbuvir, les renseignements sur la carcinogenèse et la mutagenèse propres à la ribavirine ou au sofosbuvir s'appliquent également au traitement d'association (voir les **monographies de la ribavirine et du sofosbuvir**).

RÉFÉRENCES

- 1- Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C et al. Grazoprevir/Elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *Journal of Hepatology* (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.009>.
- 2- Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2014 Nov 11 (publication électronique avant impression).
- 3- Marshall WL, Yeh WW, Bethel-Brown C, Stypinski D, Auger P, Brandquist C, Gill DM et al. No evidence of pharmacokinetic drug-drug interaction in healthy subjects between coadministered Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) and Sofosbuvir. EASL 2015. Affiche.
- 4- Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews G, et al. C-EDGE co-infection: Phase 3 study of Grazoprevir/Elbasvir in patients with HCV/HIV. EASL 2015. Affiche.
- 5- Roth D, Nelson D, Bruchfeld A, Liapakis AM, Silva M, Monsour H Jr, Martin P et al. C-Surfer: Grazoprevir plus Elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. EASL 2015. Affiche.
- 6- Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2014 Nov 11 (publication électronique avant impression).
- 7- Zeuzem S, Ghali R, Reddy R, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y, Brown DB, et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with Chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M15-0785. Publié en ligne le 24 avril 2015.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

ZEPATIER® 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ZEPATIER® et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, au cas où des changements seraient survenus. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ZEPATIER®. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ZEPATIER®.

N'oubliez pas que votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.

Votre médecin pourrait vous demander de prendre ZEPATIER® avec de la ribavirine ou du sofosbuvir. Il est très important que vous lisiez également les renseignements aux patients sur ces produits si vous les prenez en association avec ZEPATIER®.

Si vous avez des questions au sujet de vos médicaments, veuillez les poser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Mises en garde et précautions importantes

L'activité de l'hépatite B (inflammation du foie) peut augmenter avec la prise de médicaments antiviraux comme ZEPATIER®. Cette activité accrue peut parfois entraîner une insuffisance hépatique et la mort (voir la section « **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZEPATIER® afin de réduire la possibilité d'effets secondaires...** » au sujet de la réactivation de l'hépatite B).

À quoi sert ZEPATIER®?

ZEPATIER® est utilisé pour le traitement d'une infection chronique (de longue durée) par les génotypes 1, 3 et 4 du virus de l'hépatite C chez les adultes de 18 ans et plus. Votre régime thérapeutique dépendra du type de virus de l'hépatite C par lequel vous êtes infecté, si vous présentez ou non une cirrhose (cicatrisation du foie) et de vos antécédents thérapeutiques. Votre médecin décidera si ce médicament vous convient.

Comment ZEPATIER® agit-il?

Les patients présentant une infection par le virus de l'hépatite C ont le virus dans leur sang et leur foie.

ZEPATIER® bloque deux protéines différentes dont le virus a besoin pour se multiplier, ce qui contribue à éliminer le virus de l'organisme chez la plupart des personnes.

Quels sont les ingrédients de ZEPATIER®?

Ingrédients médicinaux : elbasvir et grazoprévir.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, chlorure de sodium, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, hypromellose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarate de magnésium et succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E.

Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : cire de carnauba, oxyde ferrosferrique, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétine.

ZEPATIER® est offert sous la forme posologique qui suit :

ZEPATIER® (50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir)

Les comprimés pelliculés, de couleur beige et de forme ovale, portent l'inscription 770.

Ne prenez pas ZEPATIER® si :

- vous êtes allergique à l'elbasvir, au grazoprévir ou à tout autre ingrédient de ZEPATIER®. Consultez la section **Quels sont les ingrédients de ZEPATIER®?** pour obtenir la liste complète des ingrédients;
- vous souffrez de troubles modérés ou graves touchant le foie;
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - médicament contre la tuberculose : rifampine
 - inhibiteurs de la protéase du VIH comme l'atazanavir, le darunavir, le lopinavir, le saquinavir ou le tipranavir
 - médicaments contre le VIH : éfavirenz (Sustiva*) ou étravirine (Intelence*)
 - cyclosporine pour prévenir le rejet d'un organe après une greffe
 - médicaments contre l'épilepsie et les convulsions : carbamazépine (Tegretol*) ou phénytoïne (Dilantin*)
 - millepertuis (*Hypericum perforatum*, un médicament à base de plantes médicinales) contre la dépression ou d'autres problèmes.

Si vous prenez ZEPATIER® avec de la ribavirine ou du sofosbuvir, lisez les renseignements aux patients sur ces produits pour obtenir d'autres directives indiquant quand ne pas prendre ces médicaments.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZEPATIER® afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et de vous assurer de l'emploi approprié du médicament. Signalez tout problème de santé que vous pourriez avoir à votre professionnel de la santé, incluant :

- si vous avez déjà pris un médicament pour traiter l'hépatite C;
- si vous avez subi une greffe de foie ou êtes en attente d'une greffe de foie;
- si vous avez tout autre problème de santé;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, allaitez ou prévoyez allaiter.

Réactivation de l'hépatite B

La prise de médicaments antiviraux comme ZEPATIER® peut augmenter l'activité de l'hépatite B. Cette activité accrue peut entraîner des problèmes au foie tels qu'une insuffisance hépatique et la mort. Communiquez avec votre médecin :

- si vous n'avez jamais été testé pour l'hépatite B;
- si vous savez que vous êtes présentement infecté par le virus de l'hépatite B;
- si vous avez déjà été infecté par le virus de l'hépatite B.

Votre professionnel de la santé peut :

- effectuer des analyses sanguines avant le traitement contre le virus de l'hépatite C;
- effectuer des analyses sanguines pour déterminer le taux de virus de l'hépatite B dans le sang;
- prescrire un traitement contre le virus de l'hépatite B.

Si vous avez certaines affections, votre médecin pourrait surveiller vos résultats d'analyses sanguines durant votre traitement avec ZEPATIER® pour vérifier, par exemple, que :

- votre sang coagule bien si vous prenez de la warfarine (Coumadin*) ou d'autres médicaments similaires, appelés antagonistes de la vitamine K, pour éclaircir le sang;
- votre glycémie est stable si vous êtes diabétique;
- les concentrations médicamenteuses des immunosuppresseurs sont stables si vous recevez un traitement immunosuppresseur.

Troubles du foie :

Consultez votre médecin si vous souffrez ou avez souffert de troubles du foie autres qu'une infection par le virus de l'hépatite C. Il se peut que votre médecin vous fasse passer des examens médicaux afin d'analyser le fonctionnement de votre foie. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'une insuffisance du foie tels que :

- pression ou douleur dans l'abdomen, présence de liquide dans l'abdomen;
- saignements ou ecchymoses survenant plus facilement que d'habitude;
- confusion, difficultés de concentration, perte de connaissance, somnolence, fatigue, faiblesse;
- nausées, vomissements, diarrhée;
- selles noires ou présence de sang dans les selles, urine de couleur foncée ou brune (de la couleur du thé);
- jaunissement de la peau et du blanc des yeux;
- vomissements de sang;
- perte d'appétit.

Votre médecin décidera si ZEPATIER® vous convient.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse et méthodes contraceptives

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, veuillez en informer votre médecin.
- Nous ignorons si ZEPATIER® peut nuire à l'enfant à naître.

ZEPATIER® peut être administré avec la ribavirine. La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et la mort de l'enfant à naître. Il faut prendre toutes les mesures qui s'imposent pour éviter de devenir enceinte.

- Les femmes doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de commencer à prendre ZEPATIER® et la ribavirine, puis chaque mois pendant qu'elles prennent les médicaments et pendant les six mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Vous (ou votre partenaire) ne devez pas devenir enceinte pendant un traitement avec ZEPATIER® et la ribavirine et dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Vous et votre partenaire devez utiliser deux méthodes de contraception pendant un traitement avec ZEPATIER® et la ribavirine et dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Parlez avec votre médecin des méthodes contraceptives que vous pouvez utiliser.
- Si vous (ou votre partenaire) devenez enceinte pendant un traitement avec ZEPATIER® et la ribavirine ou dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement, avisez immédiatement votre médecin.

Allaitement

- Informez votre médecin si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
- Nous ignorons si ZEPATIER® est excrété dans le lait maternel et s'il peut être absorbé par le nourrisson.
- Il est recommandé de ne pas allaiter durant un traitement avec ZEPATIER®.
- Veuillez lire la notice d'emballage de la ribavirine pour obtenir d'importants renseignements au sujet de l'allaitement.

Informez votre professionnel de la santé au sujet de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

ZEPATIER® et certains médicaments peuvent avoir des répercussions les uns sur les autres.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ZEPATIER® :

Ne prenez pas ZEPATIER® et informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- bosentan (Tracleer*) : médicament contre l'hypertension artérielle pulmonaire,
- modafinil (Alertec*) : médicament pour aider les personnes qui ont de la difficulté à rester éveillées.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- kétoconazole par voie orale : médicament pour traiter les infections fongiques,
- tacrolimus : médicament pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe,
- elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir : association d'antiviraux pour traiter le VIH,
- sunitinib : médicament pour traiter certains cancers,
- warfarine et autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K,
- médicaments pour traiter le diabète.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang :

- atorvastatine (Lipitor*),
- fluvastatine (Lescol*),
- lovastatine,
- rosuvastatine (Crestor*),
- simvastatine (Zocor®).

Veuillez consulter aussi la section « **Ne prenez pas ZEPATIER® si :** ».

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien quand un nouveau médicament vous est prescrit.

Si vous prenez l'un de ces médicaments (ou si vous n'en êtes pas certain), consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ZEPATIER®.

Comment prendre ZEPATIER® :

Vous devez prendre ZEPATIER® exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.

- ZEPATIER® est offert sous forme de comprimés emballés séparément dans une plaquette alvéolée. Les comprimés doivent être conservés dans la plaquette jusqu'au moment de les prendre.
- ZEPATIER® peut être pris avec ou sans aliments.
- Ne cessez pas de prendre ZEPATIER® sans en parler d'abord avec votre médecin.

Dose habituelle pour adultes

Prenez un comprimé à la même heure tous les jours. Votre médecin vous dira combien de semaines devra durer votre traitement avec ZEPATIER®.

Dose excessive

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de ZEPATIER®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Il est important de ne pas oublier de dose de ce médicament. Si vous oubliez une dose, établissez combien de temps s'est écoulé depuis l'heure où vous auriez dû prendre ZEPATIER® :

- Si moins de 16 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre médicament, prenez la dose oubliée dès que possible. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si plus de 16 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre le médicament, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne doublez jamais la dose (deux doses en même temps) pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZEPATIER®?

En prenant ZEPATIER®, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section **Autres mises en garde à connaître**.

Effets secondaires très courants de ZEPATIER® (plus de 10 %) :

- maux de tête,
- fatigue.

Effets secondaires très courants de ZEPATIER® (1 à 10 %) :

- douleur abdominale,
- constipation,
- diarrhée,
- sécheresse buccale,
- vomissements,
- nausées,
- faiblesse,
- diminution de l'appétit,
- douleurs articulaires,
- douleurs musculaires,
- étourdissements,
- anxiété,
- dépression,
- difficulté à dormir,
- irritabilité,
- chute des cheveux,
- démangeaisons.

Effets secondaires courants et très courants lorsque ZEPATIER® est pris avec la ribavirine :

- maux de tête,
- fatigue ou faiblesse,
- nausées ou vomissements,
- démangeaisons,
- douleurs musculaires,
- éruptions cutanées,
- troubles du sommeil,
- diminution du nombre de globules rouges,
- essoufflement,
- indigestion,
- diminution de l'appétit,
- toux,
- irritabilité.

Effets secondaires courants lorsque ZEPATIER® est pris avec du sofosbuvir :

- maux de tête,
- nausées,
- diarrhée,
- sensation de fatigue.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<p>Fréquence inconnue <u>Décompensation hépatique et insuffisance hépatique (insuffisance du foie)</u> : pression ou douleur dans l'abdomen, liquide dans l'abdomen, saignements ou ecchymoses survenant plus facilement que d'habitude, confusion, difficultés de concentration, perte de connaissance, somnolence, fatigue, faiblesse, nausées, vomissements, diarrhée, selles noires ou présence de sang dans les selles, urine de couleur foncée ou brune (de la couleur du thé), jaunissement de la peau et du blanc des yeux, vomissements de sang, perte d'appétit</p>		✓	

Votre médecin fera des analyses de sang pour évaluer le fonctionnement de votre foie avant et pendant le traitement avec ZEPATIER®.

Si vous présentez un symptôme inconfortable ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou si un effet secondaire devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

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

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

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

Conservation

- Gardez ZEPATIER® dans la plaquette alvéolée originale jusqu'à son utilisation. Ne retirez pas les comprimés de la plaquette alvéolée originale pour les entreposer dans un autre contenant, comme un pilulier. Il est important de suivre cette directive, car les comprimés sont sensibles à l'humidité et leur emballage est conçu pour les protéger.
- Gardez ZEPATIER® à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Protégez de l'humidité.

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ZEPATIER® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à ZEPATIER[®], veuillez composer le 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 17 mars 2021

[®] Merck Sharp & Dohme Corp., utilisées sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2016, 2021 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.