

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprevir.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 87,02 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 69,85 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale de couleur beige mesurant 21 mm x 10 mm portant la mention « 770 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZEPATIER est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus pesant au moins 30 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ZEPATIER doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

Posologie

La dose recommandée est de un comprimé une fois par jour.

Les schémas posologiques et durées de traitement recommandés sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

Tableau 1: Traitement par ZEPATIER recommandé chez les patients présentant une hépatite C chronique, avec ou sans cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement)

Génotype VHC	Traitement et durée
1a	ZEPATIER pendant 12 semaines Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL et/ou la présence de polymorphismes spécifiques de la NS5A entraînant une réduction d'au moins 5 fois de l'activité de l'elbasvir, la prise de ZEPATIER devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine ^A afin de minimiser le risque d'échec au traitement (voir rubrique 5.1).
1b	ZEPATIER pendant 12 semaines
4	ZEPATIER pendant 12 semaines Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL, la prise de ZEPATIER devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine ^A afin de minimiser le risque d'échec au traitement (voir rubrique 5.1).

^A Dans les études cliniques chez l'adulte, la dose de ribavirine a été déterminée en fonction du poids (<66 kg = 800 mg/jour, de 66 à 80 kg = 1000 mg/jour, de 81 à 105 kg = 1200 mg/jour, > 105 kg = 1400 mg/jour), administrée en deux doses fractionnées avec de la nourriture.

Pour plus d'information concernant le dosage spécifique de la ribavirine, y compris une modification de dose, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Les patients doivent être informés qu'en cas de vomissement survenant dans les 4 heures suivant l'administration, un comprimé supplémentaire peut être administré jusqu'à 8h avant la prise de la dose suivante. En cas de vomissement plus de 4 heures après l'administration, aucune autre dose n'est nécessaire.

En cas d'oubli d'une dose de ZEPATIER et si un délai de moins de 16 heures s'est écoulé depuis le moment habituel de prise de ZEPATIER, le patient doit prendre ZEPATIER dès que possible, puis prendre la dose suivante de ZEPATIER au moment habituel. Si un délai de plus de 16 heures s'est écoulé depuis le moment habituel de prise de ZEPATIER, alors le patient ne doit PAS prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante au moment habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER n'est requis chez les patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale et insuffisance rénale terminale (IRT)

Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER n'est requis chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (Child-Pugh A). ZEPATIER est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité de ZEPATIER chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique n'ont pas été établies.

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique de ZEPATIER n'est requis chez les enfants âgés de 12 ans et plus pesant au moins 30 kg (voir rubriques 5.1 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité de ZEPATIER chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Co-administration avec des inhibiteurs du polypeptide 1B transportant des anions organiques (OATP1B), tels que la rifampicine, l'atazanavir, le darunavir, le lopinavir, le saquinavir, le tipranavir, le cobicistat ou la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Co-administration avec des inducteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A) ou de la P-glycoprotéine (P-gp), tels que l'efavirenz, la phénytoïne, la carbamazépine, le bosentan, l'étravirine, le modafinil ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Élévations des ALAT

Les élévations tardives des taux d'ALAT au cours du traitement sont directement liées à l'exposition plasmatique au grazoprevir. Pendant les études cliniques menées avec ZEPATIER avec ou sans ribavirine, moins de 1 % des patients ont présenté des élévations d'ALAT partant de valeurs normales jusqu'à des valeurs supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), (voir rubrique 4.8). Les élévations tardives des taux d'ALAT sont survenues plus fréquemment chez les femmes (2% [11/652], les sujets asiatiques (2% [4/165]) et les sujets âgés de ≥ 65 ans (2% [3/187]) (voir rubriques 4.8 et 5.2). Ces élévations tardives d'ALAT ont généralement eu lieu pendant ou après la 8^{ème} semaine de traitement.

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement, à la 8^{ème} semaine de traitement, et dès lors que l'état clinique le justifie. Pour les patients recevant 16 semaines de traitement, un bilan hépatique supplémentaire doit être réalisé à la 12^{ème} semaine de traitement.

- Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter leur médecin sans attendre en cas d'apparition d'une fatigue, d'une faiblesse, d'un manque d'appétit, de nausées et vomissements, d'un ictère ou de selles décolorées.
- L'arrêt du traitement par ZEPATIER doit être envisagé en cas de confirmation d'élévation du taux d'ALAT supérieur à 10 fois la LSN.
- Le traitement par ZEPATIER doit être arrêté si l'élévation des ALAT est accompagnée de signes ou symptômes d'inflammation hépatique ou d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, de la phosphatase alcaline ou de l'International Normalized Ratio (INR).

Activité en fonction du génotype

L'efficacité de ZEPATIER dans le traitement de l'infection par le VHC de génotypes 2, 3, 5 et 6 n'a pas été démontrée. ZEPATIER n'est pas recommandé chez les patients infectés par ces génotypes.

Retraitement

L'efficacité de ZEPATIER chez les patients préalablement exposés à ZEPATIER ou à des médicaments de la même classe thérapeutique que ZEPATIER (inhibiteurs de la NS5A ou de la NS3/4A autres que le telaprevir, le simeprevir et le boceprevir) n'a pas été démontrée (voir rubrique 5.1).

Interactions avec d'autres médicaments

La co-administration de ZEPATIER et d'inhibiteurs de l'OATP1B est contre-indiquée car elle peut augmenter significativement les concentrations plasmatiques du grazoprevir.

La co-administration de ZEPATIER et d'inducteurs du CYP3A ou de la P-gp est contre-indiquée car elle peut diminuer significativement les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprevir et entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de ZEPATIER (voir rubriques 4.3, 4.5 et 5.2).

L'utilisation concomitante de ZEPATIER avec des inhibiteurs puissants du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprevir et la co-administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Utilisation chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral d'action directe (AAD) contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral d'action directe (AAD) doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral d'action directe (AAD) est instauré.

Population pédiatrique

ZEPATIER n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Excipients

ZEPATIER contient du lactose monohydraté. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose (maladies héréditaires rares).

ZEPATIER contient 69,85 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 3,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets potentiels d'autres médicaments sur ZEPATIER

Le grazoprevir est un substrat des transporteurs OATP1B. La co-administration de ZEPATIER et de médicaments qui inhibent les transporteurs OATP1B est contre-indiquée car elle peut entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique du grazoprevir (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'elbasvir et le grazoprevir sont des substrats du CYP3A et de la P-gp. La co-administration d'inducteurs du CYP3A ou de la P-gp et de ZEPATIER est contre-indiquée car elle peut diminuer les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprevir, ce qui peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de ZEPATIER (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'administration concomitante de ZEPATIER et d'inhibiteurs puissants du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprevir et n'est pas recommandée (voir tableau 2 et rubrique 4.4). L'administration concomitante de ZEPATIER et d'inhibiteurs de la P-gp devrait avoir un effet minimal sur les concentrations plasmatiques de ZEPATIER.

Il n'est pas exclu que le grazoprevir soit un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Effets potentiels de ZEPATIER sur d'autres médicaments

Chez l'Homme, l'elbasvir et le grazoprevir sont des inhibiteurs du transporteur BCRP au niveau intestinal et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP co-administrés. L'elbasvir n'est pas un inhibiteur du CYP3A *in vitro* et le grazoprevir est un inhibiteur faible du CYP3A chez l'Homme. L'administration concomitante de substrats du CYP3A avec le grazoprevir n'a pas entraîné d'augmentations cliniquement pertinentes des expositions aux substrats du CYP3A. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie des substrats du CYP3A n'est requis en cas d'association avec ZEPATIER.

L'elbasvir entraîne une inhibition minimale de la P-gp intestinale chez l'Homme et n'entraîne pas d'augmentations cliniquement significatives des concentrations de digoxine (un substrat de la P-gp), avec une augmentation de 11% de l'ASC plasmatique. D'après les données *in vitro*, le grazoprevir n'est pas un inhibiteur de la P-gp. L'elbasvir et le grazoprevir ne sont pas des inhibiteurs de l'OATP1B chez l'Homme. D'après les données *in vitro*, des interactions cliniquement significatives avec ZEPATIER en tant qu'inhibiteur d'autres CYP, de UGT1A1, d'estérases (CES1, CES2 et CatA), de OAT1, OAT3 et OCT2 ne sont pas attendues. D'après les données *in vitro*, une potentielle inhibition de la BSEP par le grazoprevir ne peut être exclue. D'après les données *in vitro*, il est peu probable que l'administration de doses multiples d'elbasvir ou de grazoprevir entraîne une induction de la biotransformation des médicaments métabolisés par des isoformes du CYP.

Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

Etant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec ZEPATIER, une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR) est recommandée.

Effet d'un traitement par antiviral d'action directe (AAD) sur les médicaments métabolisés par le foie

La faible inhibition du CYP3A par le grazoprevir peut augmenter les niveaux des substrats du CYP3A. De plus, les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats du CYP3A peuvent être réduites par l'amélioration de la fonction hépatique qui survient lors d'un traitement par AAD en lien avec la clairance du VHC. Par conséquent, une surveillance étroite et une éventuelle adaptation de la posologie des substrats du CYP3A présentant un index thérapeutique étroit (par exemple, les

inhibiteurs de la calcineurine) peuvent être nécessaires pendant le traitement, car les concentrations de médicament peuvent changer (voir le tableau 2).

Interactions entre ZEPATIER et d'autres médicaments

Le tableau 2 présente une liste des interactions médicamenteuses évaluées ou potentielles. Une flèche vers le haut "↑" ou vers le bas "↓" représente une variation de l'exposition qui nécessite une surveillance ou un ajustement de la dose de ce médicament, ou que la co-administration est non recommandée ou contre-indiquée. Une flèche horizontale "↔" signifie qu'il n'y a pas de modification cliniquement significative de l'exposition.

Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur les résultats d'études menées avec ZEPATIER ou avec l'elbasvir (EBR) et le grazoprevir (GZR) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses susceptibles de survenir avec l'elbasvir ou le grazoprevir. Le tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 2 : Interactions et recommandations posologiques en cas d'association avec d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
AGENTS DIMINUANT LA SÉCRÉTION D'ACIDE		
<i>Antagonistes des récepteurs H₂</i>		
Famotidine (20 mg dose unique) / elbasvir (50 mg dose unique) / grazoprevir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,05 (0,92 ; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98 ; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91 ; 1,17) ↔ Grazoprevir ASC 1,10 (0,95 ; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71 ; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97 ; 1,30)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Pantoprazole (40 mg une fois par jour) / elbasvir (50 mg dose unique) / grazoprevir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,05 (0,93 ; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92 ; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92 ; 1,17) ↔ Grazoprevir ASC 1,12 (0,96 ; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89 ; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02 ; 1,34)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
<i>Antiacides</i>		
Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Aucun ajustement posologique n'est requis.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine (0,25 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ Digoxine ASC 1,11 (1,02 ; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25 ; 1,73) (inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran éxétilate	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran (inhibition de la P-gp)	Les concentrations de dabigatran peuvent augmenter en cas de co-administration avec l'elbasvir, avec une éventuelle augmentation du risque hémorragique. La surveillance clinique et biologique est recommandée.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max}, la C₁₂ ou la C₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
Antagonistes de la vitamine K	Interaction non étudiée.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs de l'INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec ZEPATIER.
ANTIÉPILEPTIQUES		
Carbamazépine Phénytoïne	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induction du CYP3A ou de la P-gp)	La co-administration est contre-indiquée.
ANTIFONGIQUES		
Kétoconazole		
(400 mg PO une fois par jour) / elbasvir 50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,80 (1,41 ; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00 ; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37 ; 2,60)	La co-administration n'est pas recommandée.
(400 mg PO une fois par jour) / grazoprevir (100 mg dose unique)	↑ Grazoprevir ASC 3,02 (2,42 ; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77 ; 1,67) (inhibition du CYP3A)	

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine		
(600 mg IV dose unique) / elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,22 (1,06 ; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18 ; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12 ; 1,53)	La co-administration est contre-indiquée.
(600 mg IV dose unique) / grazoprevir (200 mg dose unique)	↑ Grazoprevir ASC 10,21 (8,68 ; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92 ; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40 ; 2,24) (inhibition de l'OATP1B)	
(600 mg PO dose unique) / elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,17 (0,98 ; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06 ; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03 ; 1,43)	
(600 mg PO dose unique) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprevir ASC 8,35 (7,38 ; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16 ; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12 ; 1,53) (inhibition de l'OATP1B)	
(600 mg PO une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↔ Grazoprevir ASC 0,93 (0,75 ; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82 ; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07 ; 0,13) (inhibition de l'OATP1B et induction du CYP3A)	
ANTIASTHMATIQUES		
Montelukast (10 mg dose unique) / grazoprevir (200 mg dose unique)	↔ Montelukast ASC 1,11 (1,01 ; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81 ; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25 ; 1,56)	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
ANTAGONISTE DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induction du CYP3A ou de la P-gp)	La co-administration est contre-indiquée.
ANTIVIRAUX ANTI-VHC		
Sofosbuvir (400 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↔ Sofosbuvir ASC 2,43 (2,12 ; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72 ; 2,99) ↔ GS-331007 ASC 1,13 (1,05 ; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78 ; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43 ; 1,63)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induction du CYP3A ou de la P-gp)	La co-administration est contre-indiquée.
ANTIVIRAUX ANTI-VHB ET ANTIRÉTROVIRAUX : INHIBITEURS NUCLÉOS(T)IDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Ténofovir disoproxil fumarate		
(300 mg une fois par jour) /elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 0,93 (0,82 ; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77 ; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18 ; 1,05) ↔ Ténofovir ASC 1,34 (1,23 ; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32 ; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18 ; 1,41)	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
(300 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↔ Grazoprevir ASC 0,86 (0,55 ; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51 ; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78 ; 1,01) ↔ Ténofovir ASC 1,18 (1,09 ; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04 ; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10 ; 1,39)	
(300 mg une fois par jour / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (100 mg une fois par jour)	↔ Ténofovir ASC 1,27 (1,20 ; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95 ; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09 ; 1,40)	
Lamivudine Abacavir Entécavir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudine ↔ Abacavir ↔ Entécavir	Aucun ajustement posologique n'est requis.
Emtricitabine (200 mg une fois par jour)	Interaction étudiée avec elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir/disoproxil fumarate (association à dose fixe) ↔Emtricitabine ACS 1,07 (1,03 ; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90 ; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13 ; 1,25)	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
ANTIRÉTROVIRAUX : INHIBITEURS DE LA PROTÉASE		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg une fois par jour) / ritonavir (100 mg une fois par jour) / elbasvir (50 mg une fois par jour)	↑ Elbasvir ASC 4,76 (4,07 ; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46 ; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51 ; 7,54) (combinaison de mécanismes, y compris l'inhibition du CYP3A) ↔ Atazanavir ASC 1,07 (0,98 ; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96 ; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02 ; 1,29)	La co-administration est contre-indiquée.
(300 mg une fois par jour) / ritonavir (100 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprevir ASC 10,58 (7,78 ; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42 ; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96 ; 17,02) (combinaison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A) ↔ Atazanavir ASC 1,43 (1,30 ; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01 ; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13 ; 2,34)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg deux fois par jour) / ritonavir (100 mg deux fois par jour) / elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 1,66 (1,35 ; 2,05) C _{max} 1,67 (1,36 ; 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39 ; 2,39) ↔ Darunavir ASC 0,95 (0,86 ; 1,06) C _{max} 0,95 (0,85 ; 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85 ; 1,05)	La co-administration est contre-indiquée.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
(600 mg deux fois par jour) / ritonavir (100 mg deux fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprevir ASC 7,50 (5,92 ; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04 ; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33 ; 10,24) (combinaison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A) ↔ Darunavir ASC 1,11 (0,99 ; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96 ; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85 ; 1,18)	
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg deux fois par jour) / ritonavir (100 mg deux fois par jour) / elbasvir (50 mg une fois par jour)	↑ Elbasvir ASC 3,71 (3,05 ; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29 ; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72 ; 5,64) (combinaison de mécanismes, y compris l'inhibition du CYP3A) ↔ Lopinavir ASC 1,02 (0,93 ; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92 ; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97 ; 1,18)	La co-administration est contre-indiquée.
(400 mg deux fois par jour) / ritonavir (100 mg deux fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprevir ASC 12,86 (10,25 ; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65 ; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99 ; 36,25) (combinaison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A) ↔ Lopinavir ASC 1,03 (0,96 ; 1,16) C _{max} 0,97 (0,88 ; 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81 ; 1,15)	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Grazoprevir (combinaison de mécanismes, y compris l'inhibition du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
ANTIRÉTROVIRAUX : INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Éfavirenz		
(600 mg une fois par jour) /elbasvir (50 mg une fois par jour)	↓ Elbasvir ASC 0,46 (0,36 ; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41 ; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28 ; 0,59) (induction du CYP3A ou de la P-gp) ↔ Éfavirenz ASC 0,82 (0,78 ; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67 ; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87 ; 0,96)	La co-administration est contre-indiquée.
(600 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↓ Grazoprevir ASC 0,17 (0,13 ; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09 ; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25 ; 0,38) (induction du CYP3A ou de la P-gp) ↔ Éfavirenz ASC 1,00 (0,96 ; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99 ; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88 ; 0,98)	
Étravirine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induction du CYP3A ou de la P-gp)	La co-administration est contre-indiquée.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
Rilpivirine (25 mg une fois par jour) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,07 (1,00 ; 1,15) C_{max} 1,07 (0,99 ; 1,16) C₂₄ 1,04 (0,98 ; 1,11)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 0,98 (0,89 ; 1,07) C_{max} 0,97 (0,83 ; 1,14) C₂₄ 1,00 (0,93 ; 1,07)</p> <p>↔ Rilpivirine ASC 1,13 (1,07 ; 1,20) C_{max} 1,07 (0,97 ; 1,17) C₂₄ 1,16 (1,09 ; 1,23)</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.
ANTIRÉTROVIRAUX : INHIBITEURS DU TRANSFERT DE BRIN DE L'INTÉGRASE		
Dolutégravir (50 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Elbasvir ASC 0,98 (0,93 ; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89 ; 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93 ; 1,03)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 0,81 (0,67 ; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44 ; 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79 ; 0,93)</p> <p>↔ Dolutégravir ASC 1,16 (1,00 ; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05 ; 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95 ; 1,36)</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.
Raltégravir (400 mg dose unique) / elbasvir (50 mg dose unique)	<p>↔ Elbasvir ASC 0,81 (0,57 ; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61 ; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55 ; 1,16)</p> <p>↔ Raltégravir ASC 1,02 (0,81 ; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83 ; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80 ; 1,22)</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
(400 mg deux fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Grazoprevir ASC 0,89 (0,72 ; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62 ; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82 ; 0,99)</p> <p>↔ Raltégravir ASC 1,43 (0,89 ; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78 ; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08 ; 2,00)</p>	
ANTIRÉTROVIRAUX : AUTRE		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (association à dose fixe)		
Elvitegravir (150 mg une fois par jour) / cobicistat (150 mg une fois par jour) / emtricitabine (200 mg une fois par jour) / tenofovir disoproxil fumarate (300 mg une fois par jour) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (100 mg une fois par jour)	<p>↑ Elbasvir ASC 2,18 (2,02 ; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77 ; 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19 ; 2,60)</p> <p>(inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)</p> <p>↑ Grazoprevir ASC 5,36 (4,48 ; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70 ; 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48 ; 3,11)</p> <p>(inhibition du CYP3A et de l'OATP1B)</p> <p>↔ Elvitegravir ASC 1,10 (1,00 ; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93 ; 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11 ; 1,55)</p> <p>↔ Cobicistat ASC 1,49 (1,42 ; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29 ; 1,50)</p> <p>↔ Emtricitabine ASC 1.07 (1.03, 1.10) C_{max} 0.96 (0.90, 1.02) C₂₄ 1.19 (1.13, 1.25)</p> <p>↔ Tenofovir ASC 1.18 (1.13, 1.24) C_{max} 1.25 (1.14, 1.37) C₂₄ 1.20 (1.15, 1.26)</p>	La co-administration avec ZEPATIER est contre-indiquée.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE		
Atorvastatine		
(20 mg dose unique) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↑ Atorvastatine ASC 3,00 (2,42 ; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39 ; 9,45) (principalement lié à l'inhibition de la BCRP intestinale) ↔ Grazoprevir ASC 1,26 (0,97 ; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83 ; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00 ; 1,23)	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas de co-administration avec ZEPATIER.
(10 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↑ Atorvastatine ASC 1,94 (1,63 ; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10 ; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17 ; 0,26)	
Rosuvastatine		
(10 mg dose unique) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↑ Rosuvastatine ASC 1,59 (1,33 ; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25 ; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70 ; 0,91) (inhibition de la BCRP intestinale) ↔ Grazoprevir ASC 1,16 (0,94 ; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77 ; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84 ; 1,03)	La dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour en cas de co-administration avec ZEPATIER.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
(10 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↑ Rosuvastatine ASC 2,26 (1,89 ; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29 ; 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84 ; 1,13)</p> <p>(inhibition de la BCRP intestinale)</p> <p>↔ Elbasvir ASC 1,09 (0,98 ; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99 ; 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86 ; 1,08)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,01 (0,79 ; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63 ; 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87 ; 1,04)</p>	
Fluvastatine Lovastatine Simvastatine	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Fluvastatine (principalement lié à l'inhibition de la BCRP intestinale)</p> <p>↑ Lovastatine (inhibition du CYP3A)</p> <p>↑ Simvastatine (principalement lié à l'inhibition de la BCRP intestinale et à l'inhibition du CYP3A)</p>	La dose de fluvastatine, de lovastatine ou de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas de co-administration avec ZEPATIER.
Pitavastatine (1 mg dose unique) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Pitavastatine ASC 1,11 (0,91 ; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07 ; 1,52)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 0,81 (0,70 ; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57 ; 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82 ; 1,01)</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
Pravastatine (40 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Pravastatine ASC 1,33 (1,09 ; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05 ; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir ASC 0,98 (0,93 ; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89 ; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92 ; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,24 (1,00 ; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00 ; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99 ; 1,16)</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine (400 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,98 (1,84 ; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84 ; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98 ; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir ASC 15,21 (12,83 ; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94 ; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82 ; 4,09)</p> <p>(due en partie à l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A)</p> <p>↔ Ciclosporine ASC 0,96 (0,90 ; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85 ; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92 ; 1,08)</p>	La co-administration est contre-indiquée.
Mycophénolate mofétil (1 000 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,07 (1,00 ; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98 ; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97 ; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 0,74 (0,60 ; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42 ; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89 ; 1,06)</p> <p>↔ Acide mycophénolique ASC 0,95 (0,87 ; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67 ; 1,07)</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
Prednisone (40 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,17 (1,11 ; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16 ; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97 ; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,09 (0,95 ; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10 ; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87 ; 1,00)</p> <p>↔ Prednisone ASC 1,08 (1,00 ; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00 ; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolone ASC 1,08 (1,01 ; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99 ; 1,09)</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.
Tacrolimus (2 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	<p>↔ Elbasvir ASC 0,97 (0,90 ; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88 ; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83 ; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,12 (0,97 ; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83 ; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87 ; 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus ASC 1,43 (1,24 ; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52 ; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49 ; 1,94)</p> <p>(inhibition du CYP3A)</p>	Un suivi régulier des concentrations sanguines en tacrolimus, des modifications de la fonction rénale, des événements indésirables associés au tacrolimus est recommandé dès l'initiation de la co-administration. Une surveillance étroite et une éventuelle adaptation de la posologie du tacrolimus peuvent être nécessaires pendant le traitement, car les concentrations de tacrolimus peuvent diminuer en lien avec la clairance du VHC.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
INHIBITEUR DE KINASES		
Sunitinib	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Sunitinib (peut être lié à l'inhibition de la BCRP intestinale)	La co-administration de ZEPATIER avec le sunitinib peut augmenter les concentrations de sunitinib entraînant un risque accru d'évènements indésirables associés au sunitinib. Utiliser avec précaution ; un ajustement posologique du sunitinib peut être nécessaire.
TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIOÏDES		
Buprénorphine/naloxone		
(8 mg/2 mg dose unique) / elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,22 (0,98 ; 1,52) C _{max} 1,13 (0,87 ; 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99 ; 1,51) ↔ Buprénorphine ASC 0,98 (0,89 ; 1,08) C _{max} 0,94 (0,82 ; 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88 ; 1,09) ↔ Naloxone ASC 0,88 (0,76 ; 1,02) C _{max} 0,85 (0,66 ; 1,09)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
(8-24 mg/2-6 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↔ Grazoprevir ASC 0,80 (0,53 ; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40 ; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54 ; 0,88) ↔ Buprénorphine ASC 0,98 (0,81 ; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76 ; 1,07)	
Méthadone		
(20-120 mg une fois par jour) /elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ R-méthadone ASC 1,03 (0,92 ; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95 ; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96 ; 1,26) ↔ S-méthadone ASC 1,09 (0,94 ; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95 ; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98 ; 1,47)	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} , la C ₁₂ ou la C ₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
(20-150 mg une fois par jour) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↔ R-méthadone ASC 1,09 (1,02 ; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96 ; 1,11) ↔ S-méthadone ASC 1,23 (1,12 ; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07 ; 1,25)	
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylestradiol (EE) / Lévonorgestrel (LNG)		
(EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg dose unique) / elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ EE ASC 1,01 (0,97 ; 1,05) C _{max} 1,10 (1,05 ; 1,16) ↔ LNG ASC 1,14 (1,04 ; 1,24) C _{max} 1,02 (0,95 ; 1,08)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
(EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg dose unique) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↔ EE ASC 1,10 (1,05 ; 1,14) C _{max} 1,05 (0,98 ; 1,12) ↔ LNG ASC 1,23 (1,15 ; 1,32) C _{max} 0,93 (0,84 ; 1,03)	
CHÉLATEURS DU PHOSPHATE		
Acétate de calcium (2 668 mg dose unique) / elbasvir (50 mg dose unique) / grazoprevir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 0,92 (0,75 ; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71 ; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70 ; 1,09) ↔ Grazoprevir ASC 0,79 (0,68 ; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40 ; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61 ; 0,99)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
Carbonate de sevelamer (2 400 mg dose unique) / elbasvir (50 mg dose unique) / grazoprevir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,13 (0,94 ; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88 ; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02 ; 1,45) ↔ Grazoprevir ASC 0,82 (0,68 ; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37 ; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71 ; 0,99)	

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament. Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max}, la C₁₂ ou la C₂₄ (mécanisme d'interaction probable)	Recommandation concernant la co-administration avec ZEPATIER
SÉDATIFS		
Midazolam (2 mg dose unique) / grazoprevir (200 mg une fois par jour)	↔ Midazolam ASC 1,34 (1,29 ; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01 ; 1,31)	Aucun ajustement posologique n'est requis.
AGENTS STIMULANTS		
Modafinil	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induction du CYP3A ou de la P-gp)	La co-administration est contre-indiquée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Si ZEPATIER est administré en association avec la ribavirine, les informations pour la ribavirine concernant la contraception, les tests de grossesse, la grossesse, l'allaitement et la fertilité s'appliquent également à cette association (pour des informations supplémentaires, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament co-administré).

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Lorsque ZEPATIER est administré en association avec la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant une certaine durée après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'a pas été mené d'études adéquates et bien contrôlées avec ZEPATIER chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ne permettant pas toujours de prédire les effets chez l'Homme, ZEPATIER ne doit être utilisé que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'elbasvir ou le grazoprevir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'elbasvir et du grazoprevir dans le lait. Une décision doit être prise soit d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/ne pas débiter un traitement par ZEPATIER, en prenant en considération le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'elbasvir et du grazoprevir sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'elbasvir ou du grazoprevir sur la fertilité à des expositions supérieures à l'exposition chez l'Homme à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ZEPATIER (administré seul ou en association avec la ribavirine) n'est pas susceptible d'avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des cas de fatigue ont été rapportés pendant le traitement par ZEPATIER (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de ZEPATIER a été évaluée sur la base de 3 études contrôlées versus placebo et de 7 études cliniques de phases II et III non contrôlées menées chez environ 2 000 patients présentant une hépatite C chronique et une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose).

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (plus de 10 %) étaient une fatigue et des céphalées. Moins de 1 % des patients traités par ZEPATIER avec ou sans ribavirine ont présenté des effets indésirables graves (douleurs abdominales, accident ischémique transitoire et anémie). Moins de 1 % des patients traités par ZEPATIER avec ou sans ribavirine ont arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables. La fréquence des effets indésirables graves et les arrêts définitifs de traitement en raison d'effets indésirables chez les patients atteints de cirrhose compensée étaient comparables à ceux observés chez les patients non cirrhotiques.

Lorsque l'association elbasvir/grazoprevir a été étudiée avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents sous traitement par elbasvir/grazoprevir en association avec la ribavirine étaient comparables au profil de sécurité connu de la ribavirine.

Résumé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés chez les patients prenant ZEPATIER sans ribavirine pendant 12 semaines. Les effets indésirables ci-dessous sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec ZEPATIER*

Fréquence	Effets indésirables
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Fréquent	Diminution de l'appétit
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Fréquent	Insomnie, anxiété, dépression
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Etourdissements
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Fréquent	Nausées, diarrhée, constipation, douleur abdominale haute, douleur abdominale, sécheresse buccale, vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	Prurit, alopecie
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent	Arthralgie, myalgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie, irritabilité

*Sur la base des données groupées des patients traités par ZEPATIER pendant 12 semaines sans ribavirine

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Les modifications de certains paramètres biologiques sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Sélection d'anomalies biologiques survenant au cours du traitement

Paramètres biologiques	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALAT (UI/L)	
5,1-10,0 × LSN [†] (Grade 3)	6 (0,7%)
>10,0 × LSN (Grade 4)	6 (0,7%)
Bilirubine totale (mg/dL)	
2,6-5,0 × LSN (Grade 3)	3 (0,4%)
>5,0 × LSN (Grade 4)	0

*Sur la base des données groupées des patients traités avec ZEPATIER pendant 12 semaines sans ribavirine.

[†]LSN : Limite Supérieure de la Normale selon les tests biologiques.

Élévations tardives des taux sériques des ALAT

Au cours des études cliniques menées avec ZEPATIER avec ou sans ribavirine, quelle que soit la durée de traitement, moins de 1 % (13/1 690) des patients ont présenté des élévations des ALAT partant des valeurs normales jusqu'à des valeurs supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), généralement à la 8^{ème} semaine de traitement ou ultérieurement (délai d'apparition moyen : 10 semaines ; intervalle : 6 à 12 semaines). Ces élévations tardives des ALAT étaient généralement asymptomatiques. Dans la majorité des cas, les élévations tardives des ALAT se sont résolues avec la poursuite du traitement par ZEPATIER ou après la fin de celui-ci (voir rubrique 4.4). Les élévations tardives des ALAT ont été plus fréquentes chez les patients ayant des concentrations plasmatiques élevées de grazoprevir (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2). La durée de traitement n'a pas eu d'effet sur l'incidence des élévations tardives des ALAT. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévations tardives des ALAT. Moins de 1 % des patients traités par ZEPATIER avec ou sans ribavirine ont présenté des élévations des ALAT > 2,5 à 5 fois la LSN au cours du traitement ; il n'y a pas eu d'interruption de traitement en raison de ces élévations des ALAT.

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité de Zepatier chez les enfants âgés de 12 ans et plus est basée sur les données d'une étude clinique en ouvert de Phase 2b incluant 22 patients qui ont été traités par Zepatier pendant 12 semaines. Les effets indésirables observés étaient concordants avec ceux observés dans les études cliniques de Zepatier chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Chez l'Homme, les données de surdosage avec ZEPATIER sont limitées. La dose maximale d'elbasvir était de 200 mg une fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 800 mg. La dose maximale de grazoprevir était de 1000 mg une fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 1600 mg. Dans ces études chez des volontaires sains, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient identiques à celles rapportées dans le groupe placebo.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

L'elbasvir ou le grazoprevir ne sont pas éliminés par hémodialyse. Il n'est pas attendu que l'elbasvir et le grazoprevir soient éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, Antiviraux à action directe, Antiviraux pour le traitement des infections par le VHC, code ATC : J05AP54.

Mécanisme d'action

ZEPATIER associe deux antiviraux à action directe ayant des mécanismes d'action distincts et des profils de résistance non chevauchants afin de cibler le VHC à de multiples étapes du cycle de vie viral.

L'elbasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN viral et l'assemblage du virion.

Le grazoprevir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, qui est nécessaire pour le clivage protéolytique de la polyprotéine codée par le génome du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et est essentielle pour la réplication virale. Dans un dosage biochimique, le grazoprevir a inhibé l'activité protéolytique des enzymes protéases NS3/4A recombinantes des génotypes 1a, 1b, 3 et 4a du VHC, avec des valeurs de CI_{50} allant de 4 à 690 pM.

Activité antivirale

Les valeurs de CE_{50} de l'elbasvir et du grazoprevir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour les séquences de la NS5A ou de la NS3 à partir de séquences de référence et des isolats cliniques sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Activités de l’elbasvir et du grazoprevir dans des séquences de référence GT1a, GT1b et GT4 et des isolats cliniques dans les cellules contenant des réplicons

	Elbasvir	Grazoprevir
Référence	CE₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Isolats cliniques	CE₅₀ médian (intervalle) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Nombre d’isolats testés : a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Résistance

En cultures cellulaires

Des réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite à l’elbasvir et au grazoprevir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour les génotypes 1a, 1b et 4.

Pour l’elbasvir, dans les réplicons de génotype 1a du VHC, les substitutions uniques Q30D/E/H/R, L31M/V et Y93C/H/N de la NS5A ont diminué de 6 à 2 000 fois l’activité antivirale de l’elbasvir. Dans les réplicons de génotype 1b, les substitutions uniques L31F et Y93H de la NS5A ont diminué de 17 fois l’activité antivirale de l’elbasvir. Dans les réplicons de génotype 4, les substitutions uniques L30S, M31V et Y93H de la NS5A ont diminué de 3 à 23 fois l’activité antivirale de l’elbasvir. En général, dans les réplicons de génotypes 1a, 1b ou 4 du VHC, les combinaisons de substitutions associées à la résistance à l’elbasvir ont entraîné une diminution supplémentaire de l’activité antivirale de l’elbasvir.

Pour le grazoprevir, dans les réplicons de génotype 1a du VHC, les substitutions uniques D168A/E/G/S/V de la NS3 ont diminué de 2 à 81 fois l’activité antivirale du grazoprevir. Dans les réplicons de génotype 1b, les substitutions uniques F43S, A156S/T/V et D168A/G/V de la NS3 ont diminué de 3 à 375 fois l’activité antivirale du grazoprevir. Dans les réplicons de génotype 4, la substitution unique D168A/V de la NS3 a diminué de 110 à 320 fois l’activité antivirale du grazoprevir. En général, dans les réplicons de génotypes 1a, 1b ou 4 du VHC, les combinaisons de substitutions associées à la résistance au grazoprevir ont entraîné une diminution supplémentaire de l’activité antivirale du grazoprevir.

Dans les études cliniques

Dans une analyse groupée de patients traités par des schémas comportant elbasvir/grazoprevir ou elbasvir + grazoprevir avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phase II et III, des analyses de résistance ont été effectuées pour 50 patients qui présentaient un échec virologique et pour lesquels des données de séquençage étaient disponibles (6 patients en échec virologique en cours de traitement, 44 en rechute après le traitement).

Le tableau 6 présente par génotype les substitutions apparues sous traitement observées dans les populations virales chez ces patients. Des substitutions émergentes apparues sous traitement ont été détectées dans les cibles des deux médicaments antiviraux chez 23/37 (62 %) patients infectés par le génotype 1a, 1/8 (13 %) patients infectés par le génotype 1b et 2/5 (40 %) patients infectés par le génotype 4.

Tableau 6 : Substitutions d'acides aminés apparues sous traitement dans l'analyse groupée des traitements par ZEPATIER avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de Phases II et III

Cible	Substitutions d'acides aminés émergentes	Génotype 1a N = 37 % (n)	Génotype 1b N = 8 % (n)	Génotype 4 N = 5 % (n)
NS5A	L'une des substitutions suivantes de la 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 de la 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 d'acides aminés de référence pour NS5A en position 28 sont M (génotype 1a) et L (génotype 1b et génotypes 4a et 4d).

† Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 31 sont L (génotype 1a et génotype 1b) et M (génotypes 4a et 4d).

‡ Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 58 sont H (génotype 1a) et P (génotype 1b et génotypes 4a et 4d).

Résistance croisée

L'elbasvir est actif *in vitro* contre les substitutions de la NS5A de génotype 1a M28V et Q30L, contre les substitutions de génotype 1b L28M/V, R30Q, L31V, Y93C et contre la substitution de génotype 4 M31V, qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la NS5A. En général, les autres substitutions de la NS5A conférant une résistance aux inhibiteurs de la NS5A peuvent également conférer une résistance à l'elbasvir. Les substitutions de la NS5A conférant une résistance à l'elbasvir peuvent diminuer l'activité antivirale d'autres inhibiteurs de la NS5A.

Le grazoprevir est actif *in vitro* contre les substitutions de la NS3 de génotype 1a suivantes qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A : V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Le grazoprevir est actif *in vitro* contre les substitutions de la NS3 de génotype 1b suivantes qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la 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 de la NS3 en positions A156 et D168 entraînent une diminution de l'activité antivirale du grazoprevir ainsi que des autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A.

Les substitutions associées à la résistance aux inhibiteurs de la NS5B n'affectent pas l'activité de l'elbasvir ou du grazoprevir.

Persistance des substitutions associées à la résistance

La persistance des substitutions d'acides aminés de la NS5A et la NS3 respectivement apparues pendant le traitement par l'elbasvir et le grazoprevir a été évaluée dans les études de phases II et III chez des patients infectés par le génotype 1 dont le virus présentait une substitution, associée à la résistance apparue en cours de traitement, dans la cible du médicament et pour lesquels des données de suivi étaient disponibles jusqu'à au moins 24 semaines après le traitement en utilisant le séquençage de la population (ou Sanger).

Les substitutions associées à la résistance de la NS5A apparues sous traitement étaient généralement plus persistantes que les substitutions associées à la résistance de la NS3. Parmi les patients infectés par le génotype 1a, les substitutions associées à la résistance de la NS5A ont persisté à des seuils détectables à la semaine 12 de suivi chez 95 % (35/37) des patients et chez 100 % (9/9) des patients pour lesquels des données étaient disponibles à la semaine 24 de suivi. Parmi les patients infectés par le génotype 1b, les substitutions associées à la résistance de la NS5A ont persisté à des seuils détectables à la semaine 12 de suivi chez 100 % (7/7) des patients et chez 100 % (3/3) des patients pour lesquels des données étaient disponibles à la semaine 24 de suivi.

Parmi les patients infectés par le génotype 1a, les substitutions associées à la résistance de la NS3 ont persisté à des seuils détectables à la semaine 24 de suivi chez 31 % (4/13) des patients. Parmi les patients infectés par le génotype 1b, les substitutions associées à la résistance de la NS3 ont persisté à des seuils détectables à la semaine 24 de suivi chez 50 % (1/2) des patients.

Du fait du nombre limité de patients infectés par le génotype 4 présentant des substitutions associées à la résistance de la NS5A et la NS3 apparues sous traitement, les tendances en termes de persistance de ces substitutions dans ce génotype n'ont pas pu être établies.

L'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance du virus à des substitutions associées à la résistance à ZEPATIER est inconnu.

Effet des polymorphismes du VHC lors de l'inclusion sur la réponse au traitement

Dans les analyses groupées des patients qui atteignaient une RVS12 ou qui présentaient un critère d'échec virologique, la prévalence et l'impact des polymorphismes de la NS5A (y compris M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D et Y93C/H/N) et des polymorphismes de la NS3 (substitutions

aux positions 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 et 175) ont été évalués, entraînant respectivement une diminution de plus de 5 fois de l'activité antivirale de l'elbasvir et du grazoprevir *in vitro*. Les différences de réponse au traitement observées par schéma thérapeutique dans des populations particulières de patients en présence ou en absence de polymorphismes de la NS5A ou de la NS3 à l'inclusion sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : RVS chez les patients GT1a, GT1b ou chez les patients prétraités infectés par le GT4 présentant des polymorphismes de la NS5A ou de la NS3 à l'inclusion

	RVS 12 par schéma thérapeutique			
	ZEPATIER, 12 semaines		ZEPATIER + RBV, 16 semaines	
Population de patients	Patients sans polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, * % (n/N)	Patients avec polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, * % (n/N)	Patients sans polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, * % (n/N)	Patients avec polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, * % (n/N)
GT1a [†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b [‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Patients sans polymorphismes de la NS3 à l'inclusion, [¶] % (n/N)	Patients avec polymorphismes de la NS3 à l'inclusion, [¶] % (n/N)		
GT4 (prétraités) [#]	86% (25/29)	100% (7/7)		

*Polymorphismes de la NS5A (entraînant une réduction >5 fois de l'activité de l'elbasvir) y compris M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D et Y93C/H/N
[†]Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT1a avec des polymorphismes de la NS5A lors de l'inclusion était de 7% (55/825)
[‡] Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT1b avec des polymorphismes de la NS5A lors de l'inclusion était de 14% (74/540)
[¶]Les polymorphismes de la NS3 considérés étaient toute substitution d'acides aminés au niveau des positions 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 et 175
[#]Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT4 avec des polymorphismes de la NS3 lors de l'inclusion était de 19% (7/36)

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité d'elbasvir/grazoprevir (co-administrés en association à dose fixe ; EBR/GZR) ou d'elbasvir + grazoprevir (co-administrés sous forme d'agents uniques ; EBR+GZR) ont été évaluées dans 8 études cliniques chez l'adulte et 1 étude clinique pédiatrique menées chez environ 2 000 patients (voir tableau 8).

Tableau 8 : Études menées avec ZEPATIER

Étude	Population	Groupes d'étude et durée (nombre de patients traités)	Précisions supplémentaires sur l'étude
C-EDGE TN (en double aveugle)	GT 1, 4, 6 TN avec ou sans cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* pendant 12 semaines (N = 316) Placebo pendant 12 semaines (N = 105) 	Etude contrôlée versus placebo, menée chez des patients qui ont été randomisés selon un rapport 3:1 dans l'un des groupes suivants : EBR/GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivies d'un traitement par EBR/GZR en ouvert pendant 12 semaines (groupe de traitement différé).
C-EDGE COINFECTION (en ouvert)	GT 1, 4, 6 TN avec ou sans cirrhose Co-infection VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR pendant 12 semaines (N = 218) 	
C-SURFER (en double aveugle)	GT 1 TN ou TE avec ou sans cirrhose Maladie rénale chronique	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* pendant 12 semaines (N = 122) Placebo pendant 12 semaines (N = 113) 	Etude contrôlée versus placebo, menée chez des patients présentant une maladie rénale chronique 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 des patients sous hémodialyse. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants : EBR + GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivies d'un traitement par EBR/GZR en ouvert pendant 12 semaines (groupe de traitement différé). De plus, 11 patients ont reçu EBR + GZR en ouvert pendant 12 semaines (groupe PK intensive).

Étude	Population	Groupes d'étude et durée (nombre de patients traités)	Précisions supplémentaires sur l'étude
C-WORTHY (en ouvert)	GT 1, 3 TN avec ou sans cirrhose TE, répondeurs nuls avec ou sans cirrhose TN, co-infection VHC/VIH-1 sans cirrhose	<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) 	<p>Etude en plusieurs étapes, à plusieurs bras. Les patients infectés par le GT 1b sans cirrhose ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir EBR + GZR avec ou sans RBV pendant 8 semaines.</p> <p>Les patients présentant une infection par le GT 3 sans cirrhose naïfs de traitement ont été randomisés pour recevoir EBR + GZR avec la RBV pendant 12 ou 18 semaines.</p> <p>Les patients présentant une infection par le GT 1 avec ou sans cirrhose (avec ou sans co-infection VHC/VIH-1) ou qui étaient répondeurs nuls au traitement par peg-IFN + RBV ont été randomisés pour recevoir EBR + GZR avec ou sans RBV pendant 8, 12 ou 18 semaines.</p>
C-SCAPE (en ouvert)	GT 4, 6 TN sans cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* pendant 12 semaines (N = 14) • EBR* + GZR* + RBV[†] pendant 12 semaines (N = 14) 	Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des groupes de traitement.
C-EDGE TE (en ouvert)	GT 1, 4, 6 TE avec ou sans cirrhose, et avec ou sans co-infection VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR pendant 12 ou 16 semaines (N = 105 et 105 respectivement) • EBR/GZR + RBV[†] pendant 12 ou 16 semaines (N = 104 et 106 respectivement) 	Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1:1 dans l'un des groupes de traitement.
C-SALVAGE (en ouvert)	GT 1 TE, schéma comportant un inhibiteur de la protéase du VHC [‡] , avec ou sans cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV[†] pendant 12 semaines (N = 79) 	Les patients qui étaient en échec à un précédent traitement par le bocéprévir, le siméprévir ou le télaprévir en association avec peg-IFN + RBV ont reçu EBR + GZR avec RBV pendant 12 semaines.

Étude	Population	Groupes d'étude et durée (nombre de patients traités)	Précisions supplémentaires sur l'étude
C-EDGE COSTAR (en double aveugle)	GT 1, 4, 6 TN avec ou sans cirrhose Traitement par des agonistes opiacés	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR pendant 12 semaines (N = 201) • Placebo pendant 12 semaines (N = 100) 	Étude contrôlée versus placebo menée chez des patients qui ont été randomisés selon un rapport 2 : 1 dans l'un des groupes suivants : EBR/GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivi par un traitement en ouvert par EBR/GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement différé). Les patients n'ont pas interrompu leur traitement ou été exclus de l'étude en cas de dépistage positif de drogue dans les urines.
MK-5172A-079 (en ouvert)	GT 1, 4 enfants TN ou TE	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR pendant 12 semaines (N = 22) 	Étude non randomisée, à bras unique, en ouvert chez des enfants naïfs de traitement ou préalablement traités, incluant 22 sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans, atteints d'hépatite C chronique (HCC) GT 1 ou 4 sans cirrhose qui ont reçu EBR/GZR pendant 12 semaines.

GT = génotype.

TN = *Treatment-Naïve* - naïfs de traitement.

TE = *Treatment-Experienced* - préalablement traités (patients en échec à un traitement antérieur par interféron [IFN] or peginterféron alfa [peg-IFN] avec ou sans ribavirine (RBV) ou qui présentaient une intolérance au traitement antérieur).

* EBR = elbasvir 50 mg ; GZR = grazoprevir 100 mg ; EBR/GZR = co-administrés en association à dose fixe ; EBR + GZR = co-administrés sous forme d'agents uniques distincts.

† La RBV était administrée à une dose quotidienne totale de 800 mg à 1 400 mg en fonction du poids (voir rubrique 4.2).

‡ En échec à un traitement antérieur par le bocéprévir, le télaprévir ou le siméprévir en association avec peg-IFN + RBV.

La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal dans toutes les études, et était définie par un taux d'ARN-VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ : 15 ARN-VHC UI/mL excepté dans C-WORTHY et C-SCAPE [25 ARN-VHC UI/mL]) 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12).

Parmi les patients infectés par le génotype 1b/1-autre, l'âge médian était de 55 ans (intervalle : 22 à 82) ; 61 % étaient des hommes ; 60 % étaient blancs ; 20 % étaient noirs ou afro-américains ; 6 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 82 % des patients étaient naïfs de traitement ; 18 % des patients étaient préalablement traités ; l'indice de masse corporelle moyen était de 26 kg/m² ; 64 % avaient un taux d'ARN-VHC supérieur à 800 000 UI/mL lors de l'inclusion ; 22 % étaient cirrhotiques ; 71 % étaient porteurs d'allèles non C/C du gène IL28B (CT ou TT) ; 18 % présentaient une co-infection par le VHC et le VIH-1.

Les résultats thérapeutiques chez les patients infectés par le génotype 1b, traités par elbasvir/grazoprevir pendant 12 semaines, sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : RVS chez les patients[¶] infectés par le génotype 1b[†]

Caractéristiques à l'inclusion	RVS
	EBR avec GZR pendant 12 semaines (N=312)
RVS globale	96% (301/312)
Résultats chez les patients sans RVS	
Echec virologique sous traitement*	0% (0/312)
Rechute	1% (4/312)
Autre [‡]	2% (7/312)
RVS en fonction du statut cirrhotique	
Non-cirrhotique	95% (232/243)
Cirrhotique	100% (69/69)

[†] Inclut quatre patients présentant les sous-types du génotype 1 autres que 1a ou 1b.

[¶] Inclut les patients des études C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY et C-SURFER.

* Inclut les patients ayant présenté un rebond virologique.

[‡] « Autre » inclut les patients ayant arrêté en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Parmi les patients infectés par le génotype 1a, l'âge médian était de 54 ans (intervalle : 19 à 76) ; 71 % étaient des hommes ; 71 % étaient blancs ; 22 % étaient noirs ou afro-américains ; 9 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 74 % des patients étaient naïfs de traitement ; 26 % des patients étaient préalablement traités ; l'indice de masse corporelle moyen était de 27 kg/m² ; 75 % avaient un taux d'ARN-VHC supérieur à 800 000 UI/mL lors de l'inclusion ; 23 % étaient cirrhotiques ; 72 % étaient porteurs d'allèles non C/C du gène IL28B (CT ou TT) ; 30 % présentaient une co-infection VHC/VIH-1.

Les résultats thérapeutiques chez les patients infectés par le génotype 1a, traités soit par elbasvir/grazoprevir pendant 12 semaines, soit par elbasvir/grazoprevir avec ribavirine pendant 16 semaines sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : RVS chez les patients[†] infectés par le génotype 1a

Caractéristiques à l'inclusion	RVS	
	EBR avec GZR 12 semaines N=519	EBR avec GZR + RBV 16 semaines N=58
RVS globale	93% (483/519)	95% (55/58)
Résultats chez les patients sans RVS		
Echec virologique sous traitement*	1% (3/519)	0% (0/58)
Rechute	4% (23/519)	0% (0/58)
Autre [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
RVS en fonction du statut cirrhotique		
Non-cirrhotique	93% (379/408)	92% (33/36)
Cirrhotique	94% (104/111)	100% (22/22)
RVS en fonction de la présence des polymorphismes de la NS5A associés à une résistance à l'inclusion ^{†,§}		
Absence	97% (464/476)	100% (51/51)
Présence	53% (16/30)	100% (4/4)
RVS en fonction de la charge virale à l'inclusion (ARN-VHC)		
≤800 000 UI/mL	98% (135/138)	100% (9/9)
>800 000 UI/mL	91% (348/381)	94% (46/49)

[†] Inclut les patients des études C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY et C-SURFER.

* Inclut les patients ayant présenté un rebond virologique.

[‡] « Autre » inclut les patients ayant arrêté en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

[†] Inclut les patients avec des données de séquençage disponibles à l'inclusion et qui soit obtenaient une RVS12 soit présentaient un critère d'échec virologique.

[§] Polymorphismes de la NS5A du GT1a : M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, et Y93C/H/N.

Parmi les patients infectés par le génotype 4, l'âge médian était de 51 ans (intervalle : 28 à 75) ; 66 % étaient des hommes ; 88 % étaient blancs ; 8 % étaient noirs ou afro-américains ; 11 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 77 % des patients étaient naïfs de traitement ; 23 % des patients étaient préalablement traités ; l'indice de masse corporelle moyen était de 25 kg/m² ; 56 % avaient un taux d'ARN-VHC supérieur à 800 000 UI/mL lors de l'inclusion ; 22 % étaient cirrhotiques ; 73 % étaient porteurs d'allèles non C/C du gène IL28B (CT ou TT) ; 40 % présentaient une co-infection VHC/VIH-1.

Les résultats thérapeutiques chez les patients infectés par le génotype 4, traités soit par elbasvir/grazoprevir pendant 12 semaines, soit par elbasvir/grazoprevir avec ribavirine pendant 16 semaines sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : RVS chez les patients[¶] infectés par le génotype 4

Caractéristiques à l'inclusion	RVS	
	EBR avec GZR 12 semaines N=65	EBR avec GZR + RBV 16 semaines N=8
RVS globale	94% (61/65)	100% (8/8)
Résultats chez les patients sans RVS		
Echec virologique sous traitement *	0% (0/65)	0% (0/8)
Rechute †	3% (2/65)	0% (0/8)
Autre ‡	3% (2/65)	0% (0/8)
RVS en fonction du statut cirrhotique		
Non-cirrhotique §	96% (51/53)	100% (4/4)
Cirrhotique	83% (10/12)	100% (4/4)
RVS en fonction de la charge virale à l'inclusion (ARN-VHC)		
≤800 000 UI/mL‡	93% (27/29)	100% (3/3)
>800 000 UI/mL†	94% (34/36)	100% (5/5)

¶ Inclut les patients des études C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE et C-SCAPE.

* Inclut les patients ayant présenté un rebond virologique.

† Les deux patients rechuteurs avaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion > 800 000 UI/mL.

‡ Les deux patients qui n'ont pas obtenu de RVS pour des raisons autres que l'échec virologique avaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion ≤ 800 000 UI/mL.

§ Inclut 1 patient pour lequel le statut cirrhotique était « inconnu » dans l'étude C-SCAPE.

Étude clinique chez des patients présentant une HCC de génotype 1 atteints d'une maladie rénale chronique avancée

Dans l'étude C-SURFER, une RVS globale a été obtenue chez 94 % (115/122) des patients recevant EBR + GZR pendant 12 semaines.

Population pédiatrique

L'efficacité de ZEPATIER a été évaluée dans une étude clinique en ouvert chez 22 enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans qui ont reçu ZEPATIER pendant 12 semaines. Les sujets contaminés par le VHC de génotype GT1a porteur d'une ou plusieurs mutations de résistance NS5A à l'inclusion ont été exclus de l'étude.

Dans cette étude, des sujets naïfs de traitement ou préalablement traités âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ou 4, sans cirrhose, ont été traités par ZEPATIER pendant 12 semaines. L'âge médian était de 13,5 ans (intervalle : 12 à 17) ; 50 % étaient des filles ; 95 % étaient Blancs ; l'intervalle de poids était compris entre 28,1 kg à 96,5 kg ; 95,5 % avaient le génotype 1 et 4,5 % avaient le génotype 4 ; 63,6 % étaient naïfs de traitement, 36,4 % étaient préalablement traités ; 45,5 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieurs à 800 000 UI/mL. Le taux global de RVS12 était de 100 % (22/22). La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité observées dans cette étude étaient comparables à celles observées chez les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'elbasvir/grazoprevir chez des patients infectés par le VHC, le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) médian est de 3 heures pour l'elbasvir (intervalle : 3 à 6 heures) et de 2 heures pour le grazoprevir (intervalle : 30 minutes à 3 heures). Pour l'elbasvir, la biodisponibilité absolue est estimée à 32 %. Pour le grazoprevir, la biodisponibilité absolue après une

dose unique de 200 mg variait entre 15 et 27 % et après des doses multiples de 200 mg, elle variait entre 20 et 40 %.

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration d'une dose unique d'elbasvir/grazoprevir avec un repas riche en graisses (900 kcal, 500 kcal d'origine lipidique) chez des volontaires sains a entraîné des diminutions de l' ASC_{0-inf} et de la C_{max} de l'elbasvir d'environ 11 % et 15 % respectivement et des augmentations de l' ASC_{0-inf} et de la C_{max} du grazoprevir d'environ 1,5 fois et 2,8 fois respectivement. Ces différences dans l'exposition à l'elbasvir et au grazoprevir ne sont pas cliniquement significatives ; par conséquent, elbasvir/grazoprevir peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'elbasvir sont comparables chez les volontaires sains et chez les patients infectés par le VHC. Après administration par voie orale, les expositions au grazoprevir sont environ deux fois plus élevées chez les patients infectés par le VHC que chez les volontaires sains. Sur la base de la modélisation de pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC non cirrhotiques, la moyenne géométrique de l' ASC_{0-24} et de la C_{max} à l'état d'équilibre de l'elbasvir à la dose de 50 mg étaient respectivement de 2 180 nM•h et 137 nM, et celles du grazoprevir à la dose de 100 mg étaient respectivement de 1 860 nM•h et 220 nM. Après administration une fois par jour d'elbasvir/grazoprevir chez des patients infectés par le VHC, les concentrations à l'état d'équilibre d'elbasvir et de grazoprevir étaient atteintes en 6 jours environ.

Distribution

L'elbasvir et le grazoprevir sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines (>99,9 % et 98,8 % respectivement). L'elbasvir et le grazoprevir sont liés à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée significativement chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique.

Élimination

La moyenne géométrique de la demi-vie terminale apparente (coefficient de variation de la moyenne géométrique en %) est d'environ 24 (24 %) heures pour l'elbasvir 50 mg et d'environ 31 (34 %) heures pour le grazoprevir 100 mg chez les patients infectés par le VHC.

Biotransformation

L'elbasvir et le grazoprevir sont éliminés en partie par métabolisme oxydatif, induit essentiellement par le CYP3A. Il n'a pas été détecté de métabolites circulants de l'elbasvir ou du grazoprevir dans le plasma humain.

Excrétion

La voie fécale est la principale voie d'élimination de l'elbasvir et du grazoprevir ; la quasi-totalité de la dose radiomarquée (> 90 %) est récupérée dans les fèces, l'élimination dans les urines représentant moins de 1 % de la dose.

Linéarité/non-linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir sont à peu près dose-proportionnels dans l'éventail de doses de 5 à 100 mg une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques du grazoprevir augmentent de façon plus que dose-proportionnelle pour des doses allant de 10 à 800 mg une fois par jour chez les patients infectés par le VHC.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Insuffisance rénale

Chez des sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) qui n'étaient pas sous dialyse, les valeurs des ASC de l'elbasvir et du grazoprevir étaient augmentées de respectivement 86% et 65% par rapport aux sujets non infectés par le VHC ayant une fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²). Chez les sujets non infectés par le VHC atteints d'insuffisance rénale sévère sous dialyse, les valeurs des ASC de l'elbasvir et du grazoprevir n'étaient pas modifiées par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations d'elbasvir n'étaient pas quantifiables dans les échantillons de dialysat. Moins de 0,5 % de la dose de grazoprevir a été récupéré dans le dialysat après une séance de dialyse de 4 heures.

Dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC, l'ASC de l'elbasvir et du grazoprevir étaient plus élevées respectivement de 25 % et de 10 % chez les patients sous dialyse et respectivement de 46 % et de 40 % chez les patients non dialysés atteints d'insuffisance rénale sévère par rapport à la valeur de l'ASC de l'elbasvir et du grazoprevir chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets non-infectés par le VHC présentant une atteinte hépatique légère (Child-Pugh A [CP-A], score de 5 ou 6), l'ASC_{0-inf} de l'elbasvir a diminué de 40 % et l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre du grazoprevir a augmenté de 70 % par rapport aux sujets sains appariés.

Chez les sujets non infectés par le VHC présentant une atteinte hépatique modérée (Child-Pugh B [CP-B], score de 7 à 9) et une atteinte hépatique sévère (Child-Pugh C [CP-C], score de 10 à 15), l'ASC de l'elbasvir a diminué respectivement de 28 % et de 12 % tandis que l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre du grazoprevir est augmentée respectivement de 5 fois et de 12 fois par rapport aux sujets sains appariés (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Les analyses PK de population des patients infectés par le VHC dans les études de phases II et III ont démontré que l'ASC₀₋₂₄ du grazoprevir à l'état d'équilibre a augmenté d'environ 65% chez les patients infectés par le VHC présentant une cirrhose compensée (toutes avec CP-A) par rapport aux patients infectés par le VHC non cirrhotiques, alors que l'ASC de l'elbasvir à l'état d'équilibre était similaire dans les deux populations (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'elbasvir et du grazoprevir a été évaluée chez 22 enfants âgés de 12 ans et plus qui ont reçu une dose quotidienne de ZEPATIER (50 mg d'elbasvir/100 mg de grazoprevir). Les expositions à l'elbasvir et au grazoprevir chez les enfants étaient comparables à celles observées chez les adultes.

Chez les enfants âgés de 12 ans et plus, la moyenne géométrique de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} à l'état d'équilibre de l'elbasvir à la dose de 50 mg étaient respectivement de 2410 nM•h et 190 nM, et la moyenne géométrique de l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} à l'état d'équilibre du grazoprevir à la dose de 100 mg étaient respectivement de 1450 nM•h et 246 nM.

Sujets âgés

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, les ASC estimées de l'elbasvir et du grazoprevir sont plus élevées de respectivement 16 % et 45 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus par rapport aux sujets de moins de 65 ans. Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes ; par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprevir en fonction de l'âge n'est recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, les ASC estimées de l'elbasvir et du grazoprevir sont plus élevées de respectivement 50 % et 30 % chez les femmes par rapport aux

hommes. Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes ; par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprevir en fonction du sexe n'est recommandé (voir rubrique 4.4).

Poids/IMC

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, il n'a pas été observé d'effet du poids sur la pharmacocinétique de l'elbasvir. L'ASC estimée du grazoprevir est plus élevée de 15 % chez un sujet pesant 53 kg comparé à un sujet pesant 77 kg. Cette modification n'est pas cliniquement pertinente pour le grazoprevir. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprevir en fonction du poids ou de l'IMC n'est recommandé (voir rubrique 4.4).

Race/Origine ethnique

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, les ASC estimées de l'elbasvir et du grazoprevir sont plus élevées de respectivement 15 % et 50 % chez les sujets asiatiques par rapport aux sujets blancs. Les estimations de pharmacocinétique de population de l'exposition à l'elbasvir et au grazoprevir étaient comparables entre les sujets blancs et les sujets noirs/afro-américains. Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes ; par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprevir en fonction de la race ou du groupe ethnique n'est recommandé (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement avec l'elbasvir ou le grazoprevir, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Il n'a pas été réalisé d'étude de cancérogénèse avec l'elbasvir et le grazoprevir.

Développement embryofœtal et post-natal

Elbasvir

Elbasvir a été administré à des rats et des lapins sans mettre en évidence d'effets sur le développement embryon-fœtal ni sur le développement post-natal jusqu'aux doses les plus élevées testées (correspondant à des expositions de 9 et 17 fois celle chez l'homme respectivement chez le rat et le lapin). Chez le rat et le lapin, un passage de l'elbasvir à travers la barrière placentaire a été mis en évidence. L'elbasvir a été excrété dans le lait de rates allaitantes à des concentrations 4 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles.

Grazoprevir

Grazoprevir a été administré à des rats et des lapins sans mettre en évidence d'effets sur le développement embryon-fœtal ni sur le développement post-natal jusqu'aux doses les plus élevées testées (correspondant à des expositions de 79 et 39 fois celle chez l'homme respectivement chez le rat et le lapin). Chez le rat et le lapin, un passage du grazoprevir à travers la barrière placentaire a été mis en évidence. Le grazoprevir a été excrété dans le lait de rates allaitantes à des concentrations inférieures à 1 fois les concentrations plasmatiques maternelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Laurilsulfate de sodium

Succinate de vitamine E polyéthylène glycol

Copovidone

Hypromellose

Cellulose microcristalline
Mannitol (E421)
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Chlorure de sodium
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Lactose monohydraté
Hypromellose
Dioxyde de titane
Triacétine
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer noir (E 172)
Cire de carnauba

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité jusqu'à utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés en boîte contenant deux (2) pochettes en carton. Chaque pochette en carton contient deux plaquettes en aluminium de 7 comprimés, soit 28 comprimés au total.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1119/001

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

Date de première autorisation : 22 juillet 2016

Date du dernier renouvellement : 06 mai 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimés pelliculés
elbasvir/grazoprevir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprevir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1119/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ZEPATIER

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pochette intérieure

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimés pelliculés
elbasvir/grazoprevir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprevir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

LUN
MAR
MER
JEU
VEN
SAM
DIM

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD + logo

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1119/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ZEPATIER

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU ETIQUETTE
PLAQUETTE COLLEE DANS LA POCLETTE INTERIEURE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Logo MSD

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimés pelliculés elbasvir/grazoprevir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ZEPATIER et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ZEPATIER
3. Comment prendre ZEPATIER
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZEPATIER
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ZEPATIER et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que ZEPATIER

ZEPATIER est un médicament antiviral qui contient les substances actives elbasvir et grazoprevir.

Dans quel cas ZEPATIER est-il utilisé

ZEPATIER est utilisé pour traiter l'hépatite C chronique chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus pesant au moins 30 kg.

Comment agit ZEPATIER

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus qui infecte le foie. Les substances actives contenues dans le médicament agissent ensemble en bloquant deux protéines différentes dont le virus de l'hépatite C a besoin pour se développer et se reproduire. Cela permet d'éliminer définitivement l'infection.

ZEPATIER est parfois pris avec un autre médicament, la ribavirine.

Il est très important que vous lisiez aussi les notices des autres médicaments que vous prendrez avec ZEPATIER. Si vous avez des questions concernant les médicaments que vous prenez, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ZEPATIER

Ne prenez jamais ZEPATIER :

- si vous êtes allergique à l'elbasvir, au grazoprevir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez certains problèmes hépatiques modérés ou sévères
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - la rifampicine, généralement utilisée pour traiter la tuberculose
 - des inhibiteurs de la protéase du VIH tels que l'atazanavir, le darunavir, le lopinavir, le saquinavir ou le tipranavir
 - l'efavirenz ou l'etravirine, utilisés pour traiter le VIH

- l'elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou l'elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide, utilisés pour traiter le VIH
- la ciclosporine, utilisée pour prévenir le rejet après une transplantation d'organe ou pour traiter les maladies inflammatoires graves des yeux, du rein, des articulations ou de la peau
- le bosentan, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- la carbamazépine ou la phénytoïne, principalement utilisées pour traiter l'épilepsie et les crises convulsives
- le modafinil, utilisé pour aider les personnes ne pouvant pas rester éveillées
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*, un médicament à base de plante), utilisé pour traiter la dépression ou d'autres troubles

Si vous prenez ZEPATIER avec la ribavirine, veuillez à lire la section « Ne prenez jamais » de la notice de la ribavirine. En cas de doute à propos des informations figurant dans la notice, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ZEPATIER si vous :

- présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement
- avez déjà pris un médicament contre l'hépatite C
- avez des problèmes de foie autres que l'hépatite C
- avez eu une greffe de foie
- êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement médicamenteux contre le diabète soit ajusté après le début du traitement par ZEPATIER. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme ZEPATIER.
- avez d'autres problèmes médicaux.

Analyses de sang

Votre médecin demandera des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par ZEPATIER. Cela lui permettra :

- de déterminer si vous devez être traité(e) par ZEPATIER et pendant combien de temps
- de déterminer quels autres médicaments vous devez prendre avec ZEPATIER et pendant combien de temps
- de surveiller l'apparition d'effets indésirables
- de contrôler si votre traitement a été efficace et si le virus de l'hépatite C a été éliminé de votre organisme
- de contrôler le fonctionnement de votre foie ; si vous présentez l'un des signes suivants de problèmes hépatiques, informez immédiatement votre médecin : perte d'appétit ; sentiment d'être malade ou être malade ; sensation de fatigue ou de faiblesse ; jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil ; modifications de la couleur des selles. Si vous développez l'un de ces symptômes, votre médecin pourra demander des analyses de sang pour contrôler votre fonction hépatique.

Enfants

ZEPATIER ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Autres médicaments et ZEPATIER

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus sans ordonnance. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin et votre pharmacien lors de toute prescription ou achat d'un nouveau médicament.

Il y a certains médicaments que vous **ne devez pas** prendre avec ZEPATIER. Voir la liste dans la rubrique « Ne prenez jamais ZEPATIER si vous prenez l'un des médicaments suivants. »

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

- kétoconazole en administration par voie orale, utilisé pour traiter les infections fongiques
- tacrolimus, utilisé pour prévenir le rejet après une transplantation d'organe
- dabigatran, utilisé pour prévenir les caillots sanguins
- rosuvastatine, atorvastatine, fluvastatine, simvastatine ou lovastatine, utilisées pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang
- sunitinib, utilisé pour traiter certains cancers
- warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K, utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin pourra devoir augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.

La fonction de votre foie peut s'améliorer avec le traitement de l'hépatite C et donc affecter d'autres médicaments métabolisés par le foie. Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement ces autres médicaments que vous prenez et procéder à des adaptations au cours du traitement par ZEPATIER.

Votre médecin peut être amené à changer vos médicaments ou modifier la dose de vos médicaments.

Si l'un de ces cas vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ZEPATIER.

Grossesse et contraception

Les effets de ZEPATIER chez la femme enceinte ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

ZEPATIER en association avec la ribavirine

- Vous devez éviter toute grossesse si vous prenez ZEPATIER avec la ribavirine. La ribavirine peut avoir des effets très nocifs sur un enfant à naître. Cela signifie que vous-même et votre partenaire devez prendre des précautions particulières lors des rapports sexuels s'il est possible qu'une grossesse survienne.
- Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ZEPATIER en association avec la ribavirine et pendant une certaine durée après la fin du traitement. Parlez avec votre médecin des différentes méthodes contraceptives qui vous conviennent.
- Si vous ou votre partenaire débutez une grossesse pendant le traitement par ZEPATIER en association avec la ribavirine ou au cours des mois qui suivent, informez immédiatement votre médecin.
- Il est très important de lire très attentivement les informations de la notice de la ribavirine concernant la grossesse et la contraception. Il est important qu'à la fois les hommes et les femmes lisent les informations.

Allaitement

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ZEPATIER si vous allaitez. On ne sait pas si les deux médicaments contenus dans ZEPATIER passent dans le lait maternel.

Si vous prenez ZEPATIER avec la ribavirine, veillez à lire également les rubriques « Grossesse » et « Allaitement » de la notice de cet autre médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigués après avoir pris ce médicament.

ZEPATIER contient du lactose

ZEPATIER contient du lactose monohydraté. Si vous avez été informé(e) par votre médecin d'une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

ZEPATIER contient du sodium

Ce médicament contient 69,85 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par comprimé. Cela équivaut à 3,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment prendre ZEPATIER

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ZEPATIER si vous avez déjà pris des médicaments pour traiter l'hépatite C ou si vous présentez tout autre trouble médical.

Posologie

La dose recommandée est d'**un comprimé une fois par jour** au cours ou en dehors des repas. Votre médecin vous dira pendant combien de semaines vous devez prendre ZEPATIER.

Avalez le comprimé entier avec ou sans nourriture. Ne pas mâcher, écraser ou diviser le comprimé. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des problèmes pour avaler des comprimés.

Si vous avez pris plus de ZEPATIER que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de ZEPATIER que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin. Emportez la boîte du médicament afin de pouvoir montrer au médecin ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre ZEPATIER

Il est important de ne pas oublier une dose de ce médicament. Si vous avez oublié une dose, déterminez le délai écoulé depuis le moment où vous auriez dû prendre ZEPATIER :

- Si un délai de moins de 16 heures s'est écoulé depuis que vous auriez dû prendre la dose, prenez la dose oubliée le plus tôt possible. Puis prenez votre prochaine dose au moment habituel.
- Si un délai de plus de 16 heures s'est écoulé depuis que vous auriez dû prendre la dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez votre prochaine dose au moment habituel.
- Ne prenez pas de dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre ZEPATIER

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin. Il est très important de terminer complètement le traitement. Cela donnera au médicament la meilleure chance de traiter votre hépatite C.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament :

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants.

Très fréquents : peuvent affecter plus de 1 patient sur 10

- sentiment d'épuisement (fatigue)
- maux de tête

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- sentiment d'être malade (nausées)
- sentiment de faiblesse ou de manque d'énergie (asthénie)
- démangeaisons
- diarrhée
- troubles du sommeil (insomnie)
- douleurs articulaires, articulations enflées
- constipation
- étourdissements
- perte d'appétit
- sentiment d'irritabilité
- douleurs musculaires
- douleur à l'estomac
- chute de cheveux inhabituelle ou cheveux plus fins que d'habitude
- sensation de nervosité (anxiété)
- dépression
- bouche sèche
- être malade (vomissement).

Peu fréquent: peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- Anomalies des tests biologiques de la fonction du foie

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ZEPATIER

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité jusqu'à utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZEPATIER

- **Les substances actives sont :** elbasvir et grazoprevir. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprevir.
- **Les autres composants sont :**
Noyau du comprimé :
 Laurilsulfate de sodium, succinate de vitamine E polyéthylène glycol, copovidone, hypromellose, cellulose microcristalline, mannitol (E421), lactose monohydraté, croscarmellose sodique, chlorure de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
Pelliculage :
 Lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), cire de carnauba.

Comment se présente ZEPATIER et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont ovales, de couleur beige, portent la mention « 770 » gravée sur une face et sont lisses sur l'autre face. Le comprimé mesure 21 mm de longueur et 10 mm de largeur.

Les comprimés sont conditionnés en boîte contenant deux (2) pochettes en carton. Chaque pochette en carton contient deux plaquettes en aluminium de 7 comprimés. Chaque boîte contient 28 comprimés au total.

Titulaire

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Pays-Bas

Fabricant

Organon Heist bv
 Industriepark 30
 2220 Heist-op-den-Berg
 Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

BE/LU

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@msd.com

LT

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel.: +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +361 888 53 00
 hungary_msd@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel.: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
 Tlf: +45 4482 4000
 dkmail@merck.com

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

DE

MSD Sharp & Dohme GmbH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
 e-mail@msd.de

NO

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

IE

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

AT

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

PL

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.