

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIMEPREVIR 150 mg, gélule

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du SIMEPREVIR sous forme de sel de sodium, équivalent à 150 mg de SIMEPREVIR.

Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 78,4 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule blanche d'une longueur d'environ 22 mm, portant l'inscription « TMC435 150 » à l'encre noire.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

SIMEPREVIR est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 4, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en échec après traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée de SIMEPREVIR est de 150 mg une fois par jour pendant 12 semaines, pris avec de la nourriture.

#### Mode d'administration

SIMEPREVIR doit être pris par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. Le type d'aliments n'a pas d'influence sur l'exposition au SIMEPREVIR (voir rubrique 5.2). La gélule doit être avalée en entier.

SIMEPREVIR doit être utilisé en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine.

Pour les recommandations posologiques et les modalités d'utilisation relatives à ces médicaments, se reporter à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

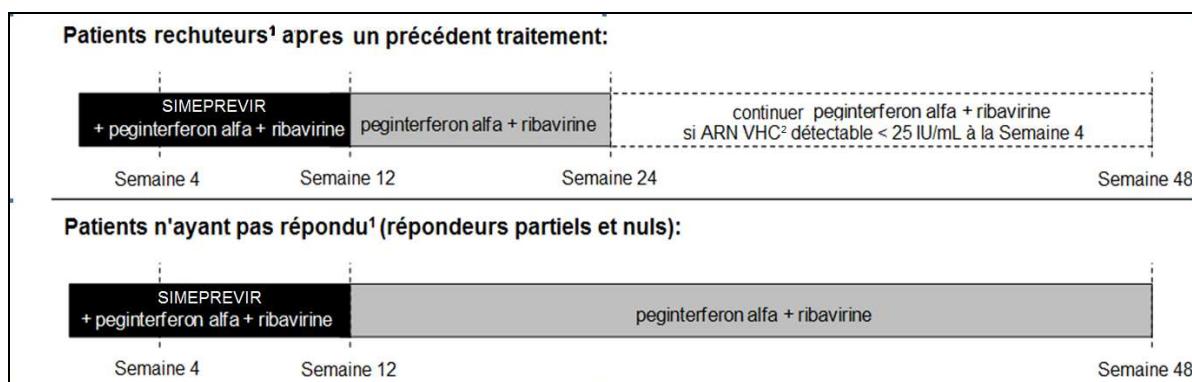
#### Durée du traitement

Chez tous les patients, le traitement par SIMEPREVIR doit être instauré en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine pendant une durée de 12 semaines. Les taux d'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) doivent être évalués à la semaine 4 du traitement pour déterminer la durée totale du traitement par peg-interféron alfa et ribavirine. La durée recommandée de traitement par SIMEPREVIR, peg-interféron alfa et ribavirine est celle des essais cliniques et est présentée en figure 1. Se reporter au tableau 1 pour les règles d'arrêt du traitement.

- Les patients rechuteurs après un précédent traitement, dont les taux d'ARN du VHC sont indétectables à la semaine 4 du traitement, reçoivent 12 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa et ribavirine après avoir terminé les 12 semaines de traitement par SIMEPREVIR, peg-interféron alfa et ribavirine (durée totale de traitement de 24 semaines).
- Chez les patients rechuteurs après un précédent traitement, dont les taux d'ARN du VHC sont < 25 UI/mL mais, détectables à la semaine 4 du traitement, il est recommandé de continuer le peg-interféron alfa et ribavirine 36 semaines supplémentaires après avoir terminé les 12 semaines de traitement par SIMEPREVIR, peg-interféron alfa et ribavirine (durée totale de traitement de 48 semaines).
- Les patients n'ayant pas répondu à un précédent traitement(répondeurs partiels et nuls), dont les taux d'ARN du VHC sont indétectables ou < 25 UI/mL, détectables à la semaine 4 du traitement, reçoivent

36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa et ribavirine après avoir terminé les 12 semaines de traitement par SIMEPREVIR, peg-interféron alfa et ribavirine (durée totale de traitement de 48 semaines).

**Figure 1 : Durée du traitement par SIMEPREVIR, peg-interféron alfa et ribavirine**



Remarque : Durée du traitement : à condition qu'un patient ne réponde pas à une règle d'arrêt du traitement (voir tableau 1).

<sup>1</sup> Rechute ou absence de réponse après un précédent traitement par interféron (pégylé ou non pégylé), avec ou sans ribavirine (voir rubrique 5.1).

<sup>2</sup> Dans les études cliniques, le taux plasmatique d'ARN du VHC a été mesuré par dosage COBAS® TaqMan® fondé sur la technologie par amplification en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR) avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL et une limite de détection de 15 UI/mL (voir rubrique 5.1). Le taux détectable d'ARN du VHC < 25 UI/mL correspond à un taux de VHC inférieur à la LIQ, mais constituant un résultat de cible détectée ; le taux d'ARN du VHC indétectable correspond à un résultat de cible non détectée.

#### Arrêt du traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante sous traitement

Comme il est peu probable que les patients présentant une réponse virologique insuffisante sous traitement parviennent à une réponse virologique soutenue (RVS), l'arrêt du traitement est recommandé chez ces patients. Les règles d'arrêt du traitement sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Règles d'arrêt du traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante sous traitement**

Taux d'ARN du VHC	Action
Semaine 4 du traitement : $\geq 25$ UI/mL	Arrêter le traitement par SIMEPREVIR, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 12 du traitement : détectable <sup>1</sup>	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (le traitement par SIMEPREVIR est terminé à la semaine 12)
Semaine 24 du traitement : détectable <sup>1</sup>	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine

<sup>1</sup> Une réévaluation du taux d'ARN du VHC est recommandée en cas de taux détectable après un taux précédemment indétectable, pour confirmer les valeurs du taux d'ARN du VHC avant l'arrêt du traitement contre le VHC.

En cas d'arrêt du traitement par peg-interféron alfa ou ribavirine, quelle qu'en soit la raison, le traitement par SIMEPREVIR doit également être interrompu.

#### Adaptation posologique ou interruption du traitement par SIMEPREVIR

Afin d'éviter un échec thérapeutique, il ne faut pas réduire la dose de SIMEPREVIR ni interrompre le traitement. Si le traitement par SIMEPREVIR est arrêté en raison d'effets indésirables ou d'une réponse virologique insuffisante sous traitement, il ne doit pas être réintroduit.

#### Oubli de dose

Si un patient oublie une dose de SIMEPREVIR et s'en rappelle dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée de SIMEPREVIR avec de la nourriture dès que possible. Il devra ensuite prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Si une dose de SIMEPREVIR est oubliée plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle, le patient ne devra pas prendre la dose oubliée de SIMEPREVIR mais reprendra le traitement par SIMEPREVIR avec des aliments à l'heure programmée habituelle.

## Populations particulières

### Patients âgés (plus de 65 ans)

Les données sur la sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Aucune adaptation posologique de SIMEPREVIR ne semble nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

### Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de SIMEPREVIR n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR n'ont pas été étudiées chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale, incluant les patients nécessitant une dialyse. Le SIMEPREVIR étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative du SIMEPREVIR (voir rubrique 5.2).

### Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique réalisée chez des patients insuffisants hépatiques non infectés par le VHC a montré qu'aucune adaptation posologique de SIMEPREVIR n'était nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh de classe A ou B) ; aucune recommandation posologique ne peut être effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR n'ont pas été étudiées chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh de classe B ou C).

### Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Aucune adaptation posologique de SIMEPREVIR n'est nécessaire chez les patients présentant une co-infection par le VHC de génotype 4 et le VIH (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Pour les interactions relatives aux agents antirétroviraux, se reporter à la rubrique 4.5.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés chez les patients recevant siméprévir (voir rubrique 4.8). Par mesure de précaution, les patients traités par siméprévir doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement.

### Examens de suivi à réaliser avant, pendant et après le traitement

#### - ARN VHC :

Les taux d'ARN du VHC doivent être surveillés aux semaines 2, 4, 8, 12, et 24 (voir également les recommandations relatives à la durée du traitement et aux règles d'arrêt du traitement ; rubrique 4.2). L'utilisation d'une méthode de dosage quantitative sensible pour suivre les taux d'ARN du VHC pendant le traitement est recommandée.

Les examens biologiques suivants doivent être réalisés aux semaines 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, et 3 et 6 mois après l'arrêt de tous les traitements :

- Bilan hépatique comprenant : ASAT, ALAT, bilirubine totale, gammaglutamyl-transférase et phosphatase alcaline
- Albumine, Taux de prothrombine
- Numération de formule sanguine : hémoglobine, neutrophiles, plaquettes
- Créatininémie, kaliémie, bilan thyroïdien (TSH)

### Utilisation chez des patients en échec de traitement antérieur par antiviraux à action directe contre le VHC

La sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR n'ont pas été étudiées chez les patients en échec de traitement antérieur par SIMEPREVIR ou d'autres antiviraux à action directe contre le VHC.

### Interactions avec d'autres médicaments

La co-administration de SIMEPREVIR avec des substances fortement inductrices ou inhibitrices des enzymes du cytochrome P450 3A (CYP3A) peut conduire respectivement à une diminution ou à une augmentation significative de l'exposition au SIMEPREVIR.

**Tableau 2 : Co-administrations non autorisées dans les essais cliniques avec SIMEPREVIR (liste non exhaustive)**

Classe médicamenteuse	Substances actives au sein de chaque classe médicamenteuse	Commentaires cliniques
Anticonvulsivants	phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital	Peuvent entraîner une perte de la réponse virologique au SIMEPREVIR
Antituberculeux	rifampicine, rifabutine,	
Glucocorticoïdes systémiques	dexaméthasone	
Médicaments à base de plantes	millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	
Antifongiques	azolés	Augmentation de l'exposition au SIMEPREVIR
Antibiotiques de la classe des macrolides	érythromycine, clarithromycine, téthromycine	

Se reporter à la rubrique 4.5 pour les informations sur les interactions avec d'autres médicaments.

#### Co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB)

La sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR seul ou en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine dans le traitement de l'infection au VHC chez les patients co-infectés par le VHB n'ont pas été étudiées.

#### Patients transplantés

La sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR seul ou en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine n'ont pas été étudiées chez les patients transplantés.

#### Excipient des gélules de SIMEPREVIR

Les gélules de SIMEPREVIR contiennent du lactose monohydraté. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose et du galactose.

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

Des données complémentaires sont nécessaires afin de bien caractériser le profil d'interaction. Aussi, les libellés ci-dessous sont susceptibles d'évoluer. Une vigilance particulière est nécessaire, en particulier en cas de co-administration avec les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A.

#### Médicaments affectant l'exposition du SIMEPREVIR

La principale enzyme impliquée dans la biotransformation du SIMEPREVIR est le CYP3A (voir rubrique 5.2) et d'autres médicaments peuvent avoir des effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du siméprevir par l'intermédiaire du CYP3A. La co-administration de SIMEPREVIR avec des inhibiteurs puissants du CYP3A peut augmenter significativement l'exposition plasmatique du SIMEPREVIR, alors que la co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer significativement l'exposition plasmatique du SIMEPREVIR et aboutir à une perte d'efficacité (voir tableau 3). Par conséquent, de façon conservatrice à ce jour, SIMEPREVIR ne doit pas être co-administré avec des substances ayant une action inhibitrice ou inductrice forte sur le CYP3A.

#### Médicaments affectés par l'utilisation du SIMEPREVIR

Le SIMEPREVIR inhibe légèrement l'activité du CYP1A2 et l'activité du CYP3A4 intestinal, alors qu'il n'affecte pas l'activité du CYP3A4 hépatique. La co-administration de SIMEPREVIR avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir tableau 3). Le SIMEPREVIR n'a pas d'effet sur les CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vivo*. Le SIMEPREVIR n'induit pas les CYP1A2 ou CYP3A4 *in vitro*. Le SIMEPREVIR n'est pas un inhibiteur cliniquement significatif de l'activité enzymatique de la cathepsine A.

Le SIMEPREVIR inhibe les transporteurs OATP1B1 et P-gp. La co-administration de SIMEPREVIR avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs OATP1B1 et P-gp peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir tableau 3).

### Tableau d'interactions

Les interactions établies et théoriques entre le SIMEPREVIR et certains médicaments sont répertoriées dans le tableau 3 (les rapports des moyennes des moindres carrés avec intervalles de confiance à 90 % (IC 90 %) sont présentés, une augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », une diminution par le symbole « ↓ », l'absence de changement par le symbole « ↔ »). Les études d'interactions ont été effectuées chez des adultes en bonne santé à la posologie recommandée de 150 mg de SIMEPREVIR une fois par jour sauf mention contraire.

**Tableau 3 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments**

Médicaments par aire thérapeutique	Effets sur les concentrations médicamenteuses Rapports des moyennes des moindres carrés (IC 90 %)	Recommandation pour la co-administration
<b>ANALEPTIQUE</b>		
Caféine 150 mg	caféine ASC 1,26 (1,21-1,32) ↑ caféine C <sub>max</sub> 1,12 (1,06-1,19) ↔ caféine C <sub>min</sub> non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Digoxine 0,25 mg	digoxine ASC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoxine C <sub>max</sub> 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoxine C <sub>min</sub> non étudiée  (inhibition du transporteur P-gp)	Les concentrations de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour l'adaptation de la dose de digoxine jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché.
Amiodarone Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafenone Quinidine	En raison de l'inhibition des enzymes du CYP3A4 intestinal, de faibles augmentations des concentrations de ces antiarythmiques peuvent être attendues.	Des précautions sont nécessaires et une surveillance thérapeutique ou clinique (ECG...) sont recommandées
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
Warfarine 10 mg	S-warfarine ASC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfarine C <sub>max</sub> 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfarine C <sub>min</sub> non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Il est toutefois recommandé de surveiller l'INR (rapport international normalisé).
<b>ANTIÉPILEPTIQUES</b>		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	En raison d'une forte induction du CYP3A, des diminutions significatives des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	Il n'est pas recommandé de co-administrer SIMEPREVIR avec ces antiépileptiques car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique de SIMEPREVIR.
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
Escitalopram 10 mg une fois par jour	escitalopram ASC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escitalopram C <sub>max</sub> 1,03 (0,99-1,07) ↔ escitalopram C <sub>min</sub> 1,00 (0,95-1,05) ↔ SIMEPREVIR ASC 0,75 (0,68-0,83) ↓ SIMEPREVIR C <sub>max</sub> 0,80 (0,71-0,89) ↓ SIMEPREVIR C <sub>min</sub> 0,68 (0,59-0,79) ↓	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>ANTIHISTAMINIQUES</b>		
Astémizole Terfénadine	En raison de l'inhibition des enzymes du CYP3A4, l'astémizole et la terfénadine peuvent provoquer une arythmie cardiaque. de faibles augmentations des concentrations de ces antihistaminiques sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR et de l'astémizole ou de la terfénadine n'est pas recommandée.
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
Antibiotiques		

Érythromycine 500 mg trois fois par jour	érythromycine ASC 1,90 (1,53-2,36) ↑ érythromycine $C_{max}$ 1,59 (1,23-2,05) ↑ érythromycine $C_{min}$ 3,08 (2,54-3,73) ↑ SIMEPREVIR ASC 7,47 (6,41-8,70) ↑ SIMEPREVIR $C_{max}$ 4,53 (3,91-5,25) ↑ SIMEPREVIR $C_{min}$ 12,74 (10,19-15,93) ↑  (inhibition des enzymes du CYP3A et du transporteur P-gp à la fois par l'érythromycine et le SIMEPREVIR)	La co-administration de SIMEPREVIR et de l'érythromycine n'est pas recommandée.
Clarithromycine Télithromycine	En raison de l'inhibition des enzymes du CYP3A4, des augmentations des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR et de la clarithromycine ou de la télithromycine n'est pas recommandée.
<b>Antifongiques (administration orale)</b>		
Itraconazole Kétoconazole Posaconazole	En raison de la forte inhibition des enzymes du CYP3A4, des augmentations significatives des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR et de l'itraconazole, du kétoconazole ou du posaconazole par voie systémique n'est pas recommandée.
Voriconazole	En raison de l'inhibition légère à modérée des enzymes du CYP3A4, des augmentations significatives des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR et du voriconazole n'est pas recommandée.
Fluconazole	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifampicine <sup>1</sup> 600 mg une fois par jour	rifampicine ASC 1,00 (0,93-1,08) ↔ rifampicine $C_{max}$ 0,92 (0,80-1,07) ↔ rifampicine $C_{min}$ non étudiée 25-désacétyl-rifampicine ASC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-désacétyl-rifampicine $C_{max}$ 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-désacétyl-rifampicine $C_{min}$ non étudiée SIMEPREVIR ASC 0,52 (0,41-0,67) ↓ SIMEPREVIR $C_{max}$ 1,31 (1,03-1,66) ↑ SIMEPREVIR $C_{min}$ 0,08 (0,06-0,11) ↓  (induction des enzymes du CYP3A4)	Il n'est pas recommandé de co-administrer SIMEPREVIR avec la rifampicine car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique de SIMEPREVIR.
Rifabutine Rifapentine	En raison de l'induction des enzymes du CYP3A4, des diminutions significatives des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	Il n'est pas recommandé de co-administrer SIMEPREVIR avec la rifabutine et la rifapentine car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique de SIMEPREVIR.
<b>ANTITUSSIFS</b>		
Dextrométhorphane (DXM) 30 mg	DXM ASC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM $C_{max}$ 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM $C_{min}$ non étudiée dextrorphan ASC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dextrorphan $C_{max}$ 1,03 (0,93-1,15) ↔ dextrorphan $C_{min}$ non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>INHIBITEURS CALCIQUES</b>		

Amlodipine Bépridil Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Nisoldipine Vérapamil	En raison de l'inhibition des enzymes du CYP3A4 et du transporteur P-gp intestinaux, des augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques sont attendues.	Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique des patients est recommandée.
<b>GLUCOCORTICOÏDES</b>		
Dexaméthasone (systémique)	En raison de l'induction modérée des enzymes du CYP3A4, des diminutions des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	Il n'est pas recommandé de co-administrer SIMEPREVIR avec la dexaméthasone systémique car la coadministration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique de SIMEPREVIR.
Budésonide Fluticasone Méthylprednisolone Prednisone	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>MÉDICAMENTS GASTRO-INTESTINAUX</b>		
<b>Anti-acides</b>		
Par exemple, hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></b>		
Par exemple, cimétidine, nizatidine, ranitidine	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>		
Oméprazole 40 mg	oméprazole ASC 1,21 (1,00-1,46) ↑ oméprazole C <sub>max</sub> 1,14 (0,93-1,39) ↑ oméprazole C <sub>min</sub> non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Dexlansoprazole Ésoméprazole Lansoprazole Pantoprazole Rabéprazole	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>MÉDICAMENTS DU VHC</b>		
<b>Antiviraux</b>		
Sofosbuvir <sup>2</sup> 400 mg une fois par jour	sofosbuvir ASC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuvir C <sub>max</sub> 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuvir C <sub>min</sub> non étudiée GS-331007 ASC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C <sub>max</sub> 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C <sub>min</sub> non étudiée SIMEPREVIR ASC 0,94 (0,67-1,33) ↔ SIMEPREVIR C <sub>max</sub> 0,96 (0,71-1,30) ↔ SIMEPREVIR C <sub>min</sub> non étudiée	L'augmentation de l'exposition au sofosbuvir observée dans la sous-étude pharmacocinétique préliminaire n'est pas cliniquement significative.
<b>PRODUITS DE PHYTOTHERAPIE</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	En raison de l'induction des enzymes du CYP3A4, des diminutions significatives des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR avec des produits contenant du millepertuis est contre-indiquée car elle peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique de SIMEPREVIR.
<b>MÉDICAMENTS DU VIH</b>		

Cobicistat	En raison de la forte inhibition des enzymes du CYP3A4, des augmentations significatives des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR et du cobicistat n'est pas recommandée.
<b>Antirétroviraux – Antagoniste du CCR5</b>		
Maraviroc	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament en cas de co-administration de SIMEPREVIR et de maraviroc.
<b>Antirétroviraux – inhibiteur de l'intégrase</b>		
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	raltégravir ASC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltégravir $C_{max}$ 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltégravir $C_{min}$ 1,14 (0,97-1,36) ↑ SIMEPREVIR ASC 0,89 (0,81-0,98) ↔ SIMEPREVIR $C_{max}$ 0,93 (0,85-1,02) ↔ SIMEPREVIR $C_{min}$ 0,86 (0,75-0,98) ↓	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Antirétroviraux – inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>		
Éfavirenz 600 mg une fois par jour	éfavirenz ASC 0,90 (0,85-0,95) ↔ éfavirenz $C_{max}$ 0,97 (0,89-1,06) ↔ éfavirenz $C_{min}$ 0,87 (0,81-0,93) ↔ SIMEPREVIR ASC 0,29 (0,26-0,33) ↓ SIMEPREVIR $C_{max}$ 0,49 (0,44-0,54) ↓ SIMEPREVIR $C_{min}$ 0,09 (0,08-0,12) ↓  (induction des enzymes du CYP3A)	Il n'est pas recommandé de co-administrer SIMEPREVIR avec l'éfavirenz car la co-administration peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique de SIMEPREVIR.
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	rilpivirine ASC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rilpivirine $C_{max}$ 1,04 (0,95-1,13) ↔ rilpivirine $C_{min}$ 1,25 (1,16-1,35) ↑ SIMEPREVIR ASC 1,06 (0,94-1,19) ↔ SIMEPREVIR $C_{max}$ 1,10 (0,97-1,26) ↑ SIMEPREVIR $C_{min}$ 0,96 (0,83-1,11) ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres INNTI (Delavirdine, Étravirine, Névirapine)	En raison de l'induction des enzymes du CYP3A [étravirine ou névirapine] ou inhibition [delavirdine], des modifications des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR et de la delavirdine, de l'étravirine ou de la névirapine n'est pas recommandée.
<b>Antirétroviraux – inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (IN(t)TI)</b>		
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour	ténofovir ASC 1,18 (1,13-1,24) ↔ ténofovir $C_{max}$ 1,19 (1,10-1,30) ↑ ténofovir $C_{min}$ 1,24 (1,15-1,33) ↑ SIMEPREVIR ASC 0,86 (0,76-0,98) ↓ SIMEPREVIR $C_{max}$ 0,85 (0,73-0,99) ↓ SIMEPREVIR $C_{min}$ 0,93 (0,78-1,11) ↓	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres INTI (Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Zidovudine)	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Antirétroviraux – inhibiteurs de protéase (IP)</b>		
Darunavir/ritonavir <sup>3</sup> 800/100 mg une fois par jour	darunavir ASC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunavir $C_{max}$ 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunavir $C_{min}$ 1,31 (1,13-1,52) ↑ SIMEPREVIR ASC 2,59 (2,15-3,11) ↑ SIMEPREVIR $C_{max}$ 1,79 (1,55-2,06) ↑ SIMEPREVIR $C_{min}$ 4,58 (3,54-5,92) ↑  (inhibition des enzymes du CYP3A)	La co-administration de SIMEPREVIR et du darunavir/ritonavir n'est pas recommandée.

Ritonavir <sup>1</sup> 100 mg deux fois par jour	SIMEPREVIR ASC 7,18 (5,63-9,15) ↑ SIMEPREVIR C <sub>max</sub> 4,70 (3,84-5,76) ↑ SIMEPREVIR C <sub>min</sub> 14,35 (10,29-20,01) ↑  (forte inhibition des enzymes du CYP3A)	La co-administration de SIMEPREVIR et du ritonavir n'est pas recommandée.
Autres IP du VIH boostés ou non par le ritonavir (par exemple, Atazanavir, (Fos)amprénavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	En raison de l'induction ou de l'inhibition des enzymes du CYP3A, des modifications des concentrations plasmatiques du SIMEPREVIR sont attendues.	La co-administration de SIMEPREVIR et d'un IP du VIH, avec ou sans ritonavir, n'est pas recommandée.
<b>INHIBITEURS DE L'HMG Co-A RÉDUCTASE</b>		
Rosuvastatine 10 mg	rosuvastatine ASC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rosuvastatine C <sub>max</sub> 3,17 (2,57-3,91) ↑ rosuvastatine C <sub>min</sub> non étudiée  (inhibition du transporteur OATP1B1)	Lors de la co-administration avec SIMEPREVIR, adapter soigneusement la posologie de la rosuvastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Pitavastatine Pravastatine	En raison de l'inhibition du transporteur OATP1B1, des augmentations des concentrations plasmatiques de la pitavastatine et de la pravastatine sont attendues.	Lors de la co-administration avec SIMEPREVIR, adapter soigneusement la posologie de la pitavastatine et de la pravastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Atorvastatine 40 mg	atorvastatine ASC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorvastatine C <sub>max</sub> 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorvastatine C <sub>min</sub> non étudiée 2-OH-atorvastatine ASC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorvastatine C <sub>max</sub> 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorvastatine C <sub>min</sub> non étudié  (inhibition du transporteur OATP1B1 et/ou des enzymes du CYP3A4)	Lors de la co-administration avec SIMEPREVIR, adapter soigneusement la posologie de l'atorvastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Simvastatine 40 mg	simvastatine ASC 1,51 (1,32-1,73) ↑ simvastatine C <sub>max</sub> 1,46 (1,17-1,82) ↑ simvastatine C <sub>min</sub> non étudiée simvastatine acide ASC 1,88 (1,63-2,17) ↑ simvastatine acide C <sub>max</sub> 3,03 (2,49-3,69) ↑ simvastatine acide C <sub>min</sub> non étudiée  (inhibition du transporteur OATP1B1 et/ou des enzymes du CYP3A4)	Lors de la co-administration avec SIMEPREVIR, adapter soigneusement la posologie de la simvastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Lovastatine	En raison de l'inhibition du transporteur OATP1B1 et/ou des enzymes du CYP3A4, des augmentations des concentrations plasmatiques de la lovastatine sont attendues.	Lors de la co-administration avec SIMEPREVIR, adapter soigneusement la posologie de la lovastatine, et utiliser la dose la plus faible nécessaire tout en surveillant la tolérance.
Fluvastatine	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>CONTRACEPTIFS HORMONIAUX</b>		

Éthinylestradiol et noréthindrone 0,035 mg une fois par jour / 1 mg une fois par jour	éthinylestradiol ASC 1,12 (1,05-1,20) ↔ éthinylestradiol C <sub>max</sub> 1,18 (1,09-1,27) ↑ éthinylestradiol C <sub>min</sub> 1,00 (0,89-1,13) ↔ noréthindrone ASC 1,15 (1,08-1,22) ↔ norethindrone C <sub>max</sub> 1,06 (0,99-1,14) ↔ noréthindrone C <sub>min</sub> 1,24 (1,13-1,35) ↑	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. En raison des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs de la ribavirine, deux méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées pendant l'administration de ribavirine (voir rubrique 4.6).
--	--	--

#### IMMUNOSUPPRESSEURS

Ciclosporine 100 mg	ciclosporine ASC 1,19 (1,13-1,26) ↑ ciclosporine C <sub>max</sub> 1,16 (1,07-1,26) ↑ ciclosporine C <sub>min</sub> non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas de co-administration avec SIMEPREVIR. Une surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine est recommandée.
Tacrolimus 2 mg	tacrolimus ASC 0,83 (0,59-1,16) ↓ tacrolimus C <sub>max</sub> 0,76 (0,65-0,90) ↓ tacrolimus C <sub>min</sub> non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas de co-administration avec SIMEPREVIR. Une surveillance des concentrations sanguines de tacrolimus est recommandée.
Sirolimus	Non étudié. Une légère augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques du sirolimus peut se produire.	Une surveillance des concentrations sanguines de sirolimus est recommandée.

#### ANALGÉSIQUES OPIOÏDES

Méthadone <sup>4</sup> 30-150 mg une fois par jour, dose personnalisée	R(-) méthadone ASC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) méthadone C <sub>max</sub> 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) méthadone C <sub>min</sub> 1,02 (0,93-1,12) ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Buprénorphine Naloxone	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

#### INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5

Sildénafil Tadalafil Vardénafil	En raison de l'inhibition des enzymes du CYP3A4 intestinal, de faibles augmentations des concentrations des inhibiteurs de la PDE-5 sont attendues.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas de co-administration de SIMEPREVIR avec des doses de sildénafil, vardénafil, ou tadalafil indiquées pour le traitement des troubles de l'érection.  Une adaptation posologique de l'inhibiteur de la PDE-5 peut être nécessaire en cas de co-administration de SIMEPREVIR et de sildénafil ou tadalafil administré de façon chronique aux doses utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il convient d'envisager de débuter l'inhibiteur de PDE-5 à la dose la plus faible possible et d'augmenter si nécessaire la posologie en instaurant une surveillance clinique appropriée.
---------------------------------------	---	--

#### SÉDATIFS/ANXIOLYTIQUES

Midazolam <i>Oral</i> : 0,075 mg/kg <i>Intraveineux</i> : 0,025 mg/kg	<i>Oral</i> : midazolam ASC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam $C_{max}$ 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam $C_{min}$ non étudiée  <i>Intraveineux</i> : midazolam ASC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam $C_{max}$ 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam $C_{min}$ non étudiée  (inhibition légère des enzymes du CYP3A4 intestinal)	Les concentrations plasmatiques du midazolam après une administration intraveineuse sont restées inchangées puisque le SIMEPREVIR n'inhibe pas les enzymes du CYP3A4 hépatique. Des précautions sont nécessaires en cas de co-administration de ce médicament à indice thérapeutique étroit et de SIMEPREVIR par voie orale.
Triazolam (oral)	En raison de l'inhibition des enzymes du CYP3A4 intestinal, de faibles augmentations des concentrations en triazolam sont attendues.	Des précautions sont nécessaires en cas de co-administration de ce médicament à indice thérapeutique étroit et de SIMEPREVIR par voie orale.

#### STIMULANTS

Méthylphénidate	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
-----------------	--	---

Le sens de la flèche ( $\uparrow$  = augmentation,  $\downarrow$  = diminution,  $\leftrightarrow$  = pas de changement) pour chaque paramètre pharmacocinétique est fondé sur l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques, qui est, soit compris dans ( $\leftrightarrow$ ), soit inférieur à ( $\downarrow$ ), soit supérieur à ( $\uparrow$ ) l'intervalle 0,80-1,25.

<sup>1</sup> Cette étude d'interaction a été effectuée à une dose supérieure à la dose recommandée pour SIMEPREVIR évaluant l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose recommandée de SIMEPREVIR à 150 mg une fois par jour.

<sup>2</sup> Comparaison fondée sur les témoins historiques. L'interaction entre le SIMEPREVIR et le médicament a été évaluée lors d'une sous-étude pharmacocinétique préliminaire d'une étude de phase 2 menée chez 22 patients infectés par le VHC. La sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR en association au sofosbuvir n'ont pas été établies.

<sup>3</sup> La dose de SIMEPREVIR dans cette étude d'interaction était de 50 mg en co-administration avec le darunavir/ritonavir, comparativement à 150 mg dans le groupe de traitement par SIMEPREVIR seul.

<sup>4</sup> L'interaction entre SIMEPREVIR et le médicament a été évaluée dans une étude pharmacocinétique chez des adultes présentant une dépendance aux opioïdes sous traitement d'entretien stable par méthadone.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de SIMEPREVIR chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ne semblent pas indiquer de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

SIMEPREVIR devant être co-administré avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, les recommandations concernant l'utilisation de ces médicaments doivent être appliquées.

Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été observés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ainsi que chez les partenaires des patients traités par ribavirine. Les patientes et les partenaires féminines des patients susceptibles de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par SIMEPREVIR en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, et après la fin du traitement, pour une durée précisée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

##### Allaitement

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du SIMEPREVIR sur la fertilité chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

SIMEPREVIR n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur les effets de SIMEPREVIR sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'association thérapeutique SIMEPREVIR, peg-interféron alfa et ribavirine peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de SIMEPREVIR en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine chez les patients présentant une infection à VHC de génotype 1 n'ayant jamais reçu de traitement auparavant ou présentant un échec de traitement antérieur par interféron avec ou sans ribavirine, est fondé sur les données compilées de 2 études cliniques de phase 2b (études C205 et C206) et 3 études cliniques de phase 3 (études C208, C216 et HPC3007). Les données compilées des études de phase 2b et de phase 3 ont inclus 1 486 patients ayant reçu SIMEPREVIR en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (dont 924 patients ayant reçu SIMEPREVIR à une dose de 150 mg une fois par jour pendant 12 semaines) et 540 patients ayant reçu un placebo avec du peg-interféron alfa et de la ribavirine.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 4 répertorie les effets indésirables de sévérité au moins modérée ( $\geq$  grade 2) rapportés chez les patients au cours des 12 semaines de traitement par SIMEPREVIR à 150 mg une fois par jour ou par placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, dans les études compilées de phase 3 (études C208, C216 et HPC3007). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

Un arrêt du traitement par SIMEPREVIR ou placebo en raison d'effets indésirables est survenu respectivement chez 0,9 % des patients recevant SIMEPREVIR en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, et 0,3 % des patients recevant un placebo en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

**Tableau 4 : Effets indésirables de sévérité au moins modérée (grades 2 à 4<sup>1</sup>) observés chez des patients adultes infectés par le VHC de génotype 1 (études de phase 3 compilées C208, C216 et HPC3007 ; 12 premières semaines de traitement ; analyse en Intention De Traiter)**

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables (SIMEPREVIR + peg-interféron alfa et ribavirine versus placebo + peg-interféron alfa et ribavirine ; N = 781 versus N = 397)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Constipation <sup>2</sup> (0,3 % versus 0,5 %)
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Bilirubinémie augmentée <sup>3</sup> (5,4 % versus 2,3 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Peu fréquent	Eruption cutanée <sup>4</sup> (7,6 % versus 3,8 %), prurit <sup>5</sup> (3,1 % versus 0,8 %) Réaction de photosensibilité <sup>6</sup> (0,8 % versus 0,0 %)

<sup>1</sup> D'après l'échelle d'évaluation de la toxicité de l'OMS.

<sup>2</sup> Le terme groupé « constipation » inclus le terme préférentiel constipation.

<sup>3</sup> Le terme groupé « bilirubinémie augmentée » inclus les termes préférentiels bilirubine conjuguée augmentée, bilirubinémie augmentée, bilirubine libre sérique augmentée et hyperbilirubinémie.

<sup>4</sup> Le terme groupé « éruption cutanée » inclus les termes préférentiels vésicule cutanée, éruption d'origine médicamenteuse, érythème, érythème de la paupière, éruption avec exfoliation, érythème généralisé, macule, érythème palmaire, papule, pityriasis rosé, lucite polymorphe, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, érythème scrotal, exfoliation cutanée, irritation cutanée, réaction cutanée, éruption cutanée toxique, érythème ombilical et éruption dû à une vascularite.

<sup>5</sup> Le terme groupé « prurit » inclus les termes préférentiels prurit des paupières, prurigo, prurit et prurit généralisé.

<sup>6</sup> Le terme groupé « réaction de photosensibilité » inclus les termes préférentiels photodermatose, réaction de photosensibilité, dermite solaire et brûlure solaire.

#### Eruption cutanée et prurit

Pendant les 12 semaines de traitement par SIMEPREVIR, une éruption cutanée et un prurit ont été observés chez respectivement 21,8 % et 21,9 % des patients traités par SIMEPREVIR, contre 16,6 % et 14,6 % des patients sous placebo, peg-interféron alfa et ribavirine (tous grades, études de phase 3 compilées). Une éruption cutanée ou un prurit de grade 3 est apparu chez respectivement 0,5 % et 0,1 % des patients traités par SIMEPREVIR. SIMEPREVIR a dû être arrêté en raison d'une éruption cutanée ou d'un prurit chez respectivement 0,8 % et 0,1 % des patients traités par SIMEPREVIR, contre respectivement 0,3 % et aucun patient sous placebo, peg-interféron alfa et ribavirine.

#### Bilirubinémie augmentée

Pendant les 12 semaines de traitement par SIMEPREVIR, une « bilirubinémie augmentée » a été rapportée chez 7,4 % des patients traités par SIMEPREVIR, contre 2,8 % des patients sous placebo, peg-interféron alfa et ribavirine (tous grades, études de phase 3 compilées). Une « bilirubinémie augmentée » de grade 3 ou 4 a été rapportée chez respectivement chez 2 % et 0,3 % des patients traités par SIMEPREVIR (études de phase 3 compilées). L'arrêt du traitement par SIMEPREVIR pour « bilirubinémie augmentée » a été rare (0,1 % ; n = 1).

Ces hyperbilirubinémies ont été attribuées à une diminution de l'élimination de la bilirubine liée à l'inhibition des transporteurs hépatocytaires OATP1B1 et MRP2 par le SIMEPREVIR.

#### Réactions de photosensibilité

Pendant les 12 semaines de traitement par SIMEPREVIR, des réactions de photosensibilité ont été rapportées chez 4,7 % des patients traités par SIMEPREVIR, contre 0,8 % des patients sous placebo, peg-interféron alfa et ribavirine (tous grades, études de phase 3 compilées) ; 0,1 % des patients traités par SIMEPREVIR ont présenté des réactions de photosensibilité de grade 3 (voir rubrique 4.4).

#### Anomalies biologiques

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'hémoglobine, les neutrophiles ou les plaquettes. Le tableau 5 présente les anomalies biologiques apparues sous traitement qui ont été observées avec une incidence supérieure chez les patients traités par SIMEPREVIR par rapport aux patients sous placebo, peg-interféron alfa et ribavirine.

**Tableau 5 : Anomalies biologiques apparues sous traitement (toxicité de grade 1 à 4 selon les critères de l'OMS) observées avec une incidence supérieure chez les patients traités par SIMEPREVIR (études de phase 3 compilées C208, C216 et HPC3007 ; 12 premières semaines de traitement ; analyse en Intention De Traiter)**

Paramètre biologique	Echelle de toxicité de l'OMS	SIMEPREVIR + peg-interféron alfa + ribavirine N = 781 n (%)	Placebo + peg-interféron alfa + ribavirine N = 397 n (%)
<b>Biochimie</b>			
<b>Phosphatases alcalines</b>			
Grade 1	≥ 1,25 à ≤ 2,50 x LSN	26 (3,3 %)	5 (1,3 %)
Grade 2	≥ 2,50 à ≤ 5,00 x LSN	1 (0,1 %)	0 (0 %)
<b>Hyperbilirubinémie</b>			
Grade 1	≥ 1,1 à ≤ 1,5 x LSN	208 (26,7 %)	61 (15,4 %)
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,5 x LSN	143 (18,3 %)	36 (9,1 %)
Grade 3	> 2,5 à ≤ 5,0 x LSN	32 (4,1 %)	6 (1,5 %)
Grade 4	> 5,0 x LSN	3 (0,4 %)	0 (0 %)

LSN = limite supérieure de la normale

Aucune modification de grade 3 ou 4 du taux de phosphatases alcalines n'a été observée.

#### *Patients co-infectés par le VIH*

Le profil de sécurité de SIMEPREVIR est comparable chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 avec (N = 106) et sans co-infection par le VIH.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche correspondante (cf. Annexes D) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

#### **4.9 Surdosage**

Chez l'homme, les données relatives au surdosage avec SIMEPREVIR sont limitées. SIMEPREVIR a été généralement bien toléré lorsqu'il était pris en dose unique jusqu'à 600 mg ou en une dose quotidienne de 400 mg pendant 5 jours chez des volontaires sains adultes, ou en une dose quotidienne de 200 mg pendant 4 semaines chez des patients adultes infectés par le VHC.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage en SIMEPREVIR. En cas de surdosage en SIMEPREVIR, il est recommandé d'avoir recours aux mesures de prise en charge habituelles telles que l'élimination de la substance non absorbée au niveau du tube digestif et la surveillance clinique de l'état du patient.

Le SIMEPREVIR étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse permette une élimination significative du SIMEPREVIR (voir rubrique 5.2).

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe.

#### Mécanisme d'action

Le SIMEPREVIR est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/4A du VHC, qui est essentielle pour la réPLICATION virale. Dans un essai biochimique, le SIMEPREVIR a inhibé l'activité protéolytique des protéases NS3/4A de VHC recombinantes de génotypes 1a et 1b, avec des valeurs K<sub>i</sub> médianes de respectivement 0,5 nM et 1,4 nM.

#### Activité antivirale

L'activité du SIMEPREVIR contre une sélection de répliques chimériques de génotype 1a et 1b portant des séquences NS3 issues de patients infectés par le VHC jamais traités par IP, a abouti à des modifications médianes respectives des valeurs CE<sub>50</sub> d'un facteur (FC) 1,4 (N = 78) et 0,4 (N = 59) comparativement au

réplicon de génotype 1b de référence. La valeur médiane était de FC=0.3 (n=8) sur des isolats de génotype 4. La présence de 50% de sérum humain a réduit par 2,4 fois l'activité du SIMEPREVIR sur réplicons.

## Résistance

### Résistance dans les cultures cellulaires

La résistance au SIMEPREVIR a été caractérisée uniquement dans les cellules contenant des réplicons de VHC de génotypes 1a et 1b. La résistance au SIMEPREVIR n'a pas été caractérisée spécifiquement avec le VHC de génotype 4.

### Persistance de substitutions associées à une résistance (dans le VHC de génotype 1)

Dans les études de phase 2b et de phase 3, Dans l'analyse des données compilées de patients ayant reçu 150 mg de SIMEPREVIR en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, les variants résistants au SIMEPREVIR apparus sous traitement n'étaient plus détectables chez 90 patients sur 180 (50 %) à la fin des études après un suivi médian de 28 semaines (entre 0 et 70 semaines).

On ne connaît pas l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance des substitutions associées à une résistance au SIMEPREVIR.

### Résistance croisée (dans le VHC de génotype 1)

On a montré que certaines des substitutions d'acides aminés de la protéase NS3 émergeant sous traitement qui sont détectées chez les patients traités par SIMEPREVIR n'ayant pas obtenu de RVS dans les études cliniques (par exemple, substitution R155K) diminuaient l'activité anti-VHC du télaprévir, du bocéprévir, et d'autres inhibiteurs des protéases NS3/4A. Chez les patients n'obtenant pas de RVS, l'impact d'une exposition antérieure au SIMEPREVIR sur l'efficacité des traitements ultérieurs à base d'IP des protéases NS3/4A de VHC n'a pas été établi. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité de SIMEPREVIR chez les patients ayant des antécédents d'exposition aux inhibiteurs des protéases NS3/4A télaprévir ou bocéprévir. Les variants résistant au SIMEPREVIR qui ont été étudiés sont restés sensibles aux inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques représentatifs de polymérase du VHC et aux inhibiteurs de NS5A.

### Étude clinique évaluant l'intervalle QT

L'effet du SIMEPREVIR à la dose de 150 mg une fois par jour et 350 mg une fois par jour pendant 7 jours sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude croisée à 4 bras, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et comparateur positif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) chez 60 sujets en bonne santé. Aucune modification significative de l'intervalle QTc n'a été observée à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour ou à la dose suprapharmacologique de 350 mg une fois par jour.

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de SIMEPREVIR chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 a été évaluée dans deux études de phase 3 chez des patients naïfs de traitement (études C208 et C216), une étude de phase 3 chez des patients en rechute après un précédent traitement à base d'interféron (étude HPC3007) et une étude de phase 2b chez des patients en échec à un précédent traitement par peg-interféron et ribavirine (incluant les patients présentant une rechute, une réponse partielle ou une réponse nulle à un précédent traitement) (étude C206). En outre, deux études de phase 3 en cours, menées chez des patients naïfs de traitement ou en échec à un précédent traitement (l'une chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1, et l'autre chez des patients infectés par le VHC de génotype 4) ont fourni des données préliminaires sur la réponse pendant le traitement et la RVS. Les patients en rechute après un précédent traitement étaient des patients ayant eu un taux indétectable d'ARN du VHC à la fin du précédent traitement à base d'interféron puis un taux détectable d'ARN du VHC pendant le suivi ; les répondeurs partiels au précédent traitement étaient des patients ayant présenté une diminution  $\geq 2 \log_{10}$  par rapport aux valeurs initiales du taux d'ARN du VHC à la semaine 12 du précédent traitement et un taux détectable d'ARN du VHC à la fin du précédent traitement par peg-interféron et ribavirine ; les patients ayant eu une réponse nulle à un précédent traitement étaient des patients ayant présenté une diminution  $< 2 \log_{10}$  du taux d'ARN du VHC à la semaine 12 d'un précédent traitement par peg-interféron et ribavirine. Dans ces études, les patients avaient une hépatopathie compensée (incluant une cirrhose), un taux d'ARN du VHC d'au moins 10 000 UI/mL, et une histopathologie hépatique compatible avec une Hépatite C chronique (HCC).

Chez les patients naïfs de traitement ou en rechute après un précédent traitement, la durée globale du traitement par peg-interféron alfa et ribavirine dans les études de phase 3 était guidée par la réponse. Chez ces patients, la durée totale programmée du traitement contre le VHC était de 24 semaines si les critères suivants de traitement guidé par la réponse (TGR) sous traitement, définis par le protocole, étaient réunis : taux d'ARN du VHC indétectable ou  $< 25$  UI/mL, détectables à la semaine 4 ET taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 12. Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés à l'aide du dosage de VHC Roche COBAS® TaqMan® (version 2.0), à utiliser avec le Système High Pure (LIQ de 25 UI/mL et limite de détection de 15 UI/mL). Des règles d'arrêt du traitement contre le VHC ont été utilisées pour garantir l'arrêt du traitement en temps opportun chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante.

Dans l'étude de phase 2b, la RVS (guérison virologique) était définie comme la présence de taux indétectables d'ARN du VHC 24 semaines après la date prévue de fin de traitement. Dans les études de phase 3, elle était définie comme un taux d'ARN du VHC indétectable ou détectable mais < 25 UI/mL 12 semaines après la date prévue de fin de traitement.

#### Efficacité chez l'adulte infecté par le VHC de génotype 1 naïf de tout traitement

##### Étude C208 (QUEST 1) et étude C216 (QUEST 2)

L'efficacité de SIMEPREVIR chez des patients naïfs de traitement infectés par le VHC de génotype 1 a été démontrée dans deux études multicentriques de phase 3, randomisées, en double aveugle contrôlées *versus* placebo, à 2 bras (étude C208 et étude C216). Le schéma des deux études était similaire. Les patients recevaient 12 semaines de traitement par une prise quotidienne de 150 mg de SIMEPREVIR ou de placebo associé à du peg-interféron alfa-2a (études C208 et C216) ou du peg-interféron alfa-2b (étude C216) et de la ribavirine, suivies de 12 ou 36 semaines de traitement par peg-interféron alfa et ribavirine conformément aux critères de TGR sous traitement définis dans le protocole. Les patients des groupes contrôle recevaient 48 semaines de peg-interféron alfa-2a ou -2b et de ribavirine.

Dans l'analyse des données compilées des études C208 et C216, l'âge médian des 785 patients inclus était de 47 ans (18 à 73 ans) ; 56 % étaient des hommes ; 91 % étaient blancs, 7 % noirs ou afro-américains, 1 % asiatiques et 17 % hispaniques ; 23 % avaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ; 78 % avaient des taux d'ARN du VHC  $> 800\,000 \text{ UI/mL}$  ; 74 % avaient un score de fibrose METAVIR F0, F1 ou F2, 16 % un score de fibrose METAVIR F3, et 10 % un score de fibrose METAVIR F4 (cirrhose) ; 48 % avaient une infection à VHC de génotype 1a, et 51 % une infection à VHC de génotype 1b ; 29 % avaient un génotype *IL28B CC*, 56 % un génotype *IL28B CT* et 15 % un génotype *IL28B TT*. Dans l'étude C208, tous les patients ont reçu du peg-interféron alfa-2a ; dans l'étude C216, 69 % des patients ont reçu du peg-interféron alfa-2a et 31 % du peg-interféron alfa-2b.

Le tableau 6 présente les taux de réponse observés chez les adultes infectés par le VHC de génotype 1 naïfs de traitement.

**Tableau 6: Résultat du traitement chez les patients adultes naïfs de traitement infectés par le VHC de génotype 1 (données compilées des études C208 et C216 ; analyse en intention de traiter)**

Résultat du traitement	SIMEPREVIR N = 521 % (n/N)	Placebo N = 264 % (n/N)
<b>RVS12 globale</b>	80 % (419/521) <sup>1</sup>	50 % (132/264)
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>		
Échec sous traitement <sup>2</sup>	8 % (42/521)	33 % (87/264)
Rechute virologique <sup>3</sup>	11 % (51/470)	23 % (39/172)
RVS12 manquante <sup>4</sup>	2 % (13/521)	2 % (6/264)

SIMEPREVIR : 150 mg de SIMEPREVIR pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a ou -2b et à la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines ; Placebo : placebo pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a ou -2b et à la ribavirine pendant 48 semaines. RVS12 : réponse virologique soutenue 12 semaines après la date prévue de fin de traitement (FT).

<sup>1</sup> p < 0,001

<sup>2</sup> L'échec sous traitement était défini comme la proportion de patients ayant un taux détectable confirmé d'ARN du VHC en fin de traitement (y compris, notamment, les patients répondant aux règles d'arrêt du traitement précisées dans le protocole et/ou présentant un échappement virologique).

<sup>3</sup> Les taux de récidive virale sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin réelle du traitement. Inclut 4 patients traités par SIMEPREVIR ayant présenté une récidive après une RVS12.

<sup>4</sup> Patients dont les données sont manquantes au moment de l'évaluation de la RVS.

Quatre-vingt huit pourcent (n = 459/521) des patients traités par SIMEPREVIR ont répondu aux critères de TGR définis dans le protocole (taux d'ARN du VHC indétectable ou < 25 UI/mL, détectables à la semaine 4 et taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 12) pour diminuer la durée du traitement (24 semaines) ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 88 %.

Soixante-dix huit pourcent (n = 404/521) des patients traités par SIMEPREVIR avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 (RVR) ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 90 %, alors que 8 % des patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement ont présenté une rechute virologique. La proportion de patients traités par SIMEPREVIR ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL, détectable à la semaine 4 était de 13 % (n = 70/521) ; 67 % ont atteint une RVS12, alors que 23 % ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement ont présenté une rechute virologique. À la semaine 4, sept pourcent

(n = 35/521) des patients traités par SIMEPREVIR avaient un taux d'ARN du VHC  $\geq$  25 UI/mL ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 20 %.

Les taux de RVS12 par sexe, âge, origine ethnique, IMC, sous-type de génotype du VHC, taux initial d'ARN du VHC (inférieur ou égal à 800 000 UI/mL, supérieur à 800 000 UI/mL), score de fibrose METAVIR et génotype *IL28B* étaient statistiquement significativement supérieurs dans le groupe SIMEPREVIR comparativement au groupe placebo. Le tableau 7 présente les taux de RVS par score de fibrose METAVIR et génotype *IL28B*.

**Tableau 7 : Taux de RVS12 par score de fibrose METAVIR et génotype *IL28B* chez des patients adultes naïfs de traitement infectés par le VHC de génotype 1 (données compilées des études C208 et C216)**

Sous-groupe	SIMEPREVIR % (n/N)	Placebo % (n/N)
Score de fibrose METAVIR		
F0-2	84 % (317/378)	55 % (106/192)
F3-4	68 % (89/130)	36 % (26/72)
F4	60 % (29/48)	34 % (11/32)
Génotype <i>IL28B</i>		
CC	95 % (144/152)	80 % (63/79)
CT	78 % (228/292)	41 % (61/147)
TT	61 % (47/77)	21 % (8/38)

SIMEPREVIR : 150 mg de SIMEPREVIR pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a ou -2b et à la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines ; Placebo : placebo pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a ou -2b et à la ribavirine pendant 48 semaines. RVS12 : réponse virologique soutenue 12 semaines après la date prévue de fin de traitement.

L'expérience clinique du SIMEPREVIR avec le peginterféron alfa-2b est plus limitée qu'avec le peginterféron alfa-2a et les données suggèrent un taux de réponse moins important avec le peginterféron alfa 2b.

#### *Efficacité chez l'adulte infecté par le VHC de génotype 1 en échec à un précédent traitement*

##### *Étude HPC3007 (PROMISE)*

Il s'agissait d'une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, comportant 2 bras, menée chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 *rechuteurs à un traitement précédent à base d'interféron*. Les patients ont reçu 12 semaines de traitement par une prise quotidienne de 150 mg de SIMEPREVIR ou de placebo, plus peg-interféron alfa-2a et ribavirine, suivies de 12 ou 36 semaines de traitement par peg-interféron alfa-2a et ribavirine conformément aux critères de TGR définis dans le protocole. Les patients du groupe contrôle ont reçu 48 semaines de peg-interféron alfa-2a et de ribavirine.

Les 393 patients recrutés dans l'étude HPC3007 avaient un âge médian de 52 ans (plage : 20 à 71 ans) ; 66 % étaient des hommes ; 94 % étaient blancs, 3 % noirs ou afro-américains, 2 % asiatiques et 7 % hispaniques ; 26 % avaient un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> ; 84 % avaient un taux d'ARN du VHC  $>$  800 000 UI/mL ; 69 % avaient un score de fibrose METAVIR de F0, F1 ou F2, 15 % un score de fibrose METAVIR de F3, et 15 % un score de fibrose METAVIR de F4 (cirrhose) ; 42 % avaient une infection à VHC de génotype 1a, et 58 % une infection à VHC de génotype 1b ; 24 % avaient un génotype *IL28B* CC, 64 % un génotype *IL28B* CT et 12 % un génotype *IL28B* TT. Le traitement précédent anti-VHC à base d'interféron était une association de peg-interféron alfa-2a/ribavirine (68 %) ou de peg-interféron alfa-2b/ribavirine (27 %).

Le tableau 8 présente les taux de réponse dans les groupes traités par SIMEPREVIR et placebo chez les patients adultes infectés par le VHC de génotype 1 rechuteurs à un traitement précédent à base d'interféron.

**Tableau 8 : Résultat du traitement chez les patients adultes infectés par le VHC de génotype 1 rechuteurs à un traitement précédent à base d'interféron (étude HPC3007 ; analyse en intention de traiter)**

Résultat du traitement	SIMEPREVIR N = 260 % (n/N)	Placebo N = 133 % (n/N)
RVS12 globale	79 % (206/260) <sup>1</sup>	37 % (49/133)
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>		
Échec sous traitement <sup>2</sup>	3 % (8/260)	27 % (36/133)
Rechute virologique <sup>3</sup>	19 % (46/249)	48 % (45/93)
RVS12 manquante <sup>4</sup>	2 % (5/260)	4 % (5/133)

SIMEPREVIR : 150 mg de SIMEPREVIR pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines ; Placebo : placebo pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 48 semaines. RVS12 : réponse virologique soutenue 12 semaines après la date prévue de fin de traitement.

<sup>1</sup> p < 0,001

<sup>2</sup> L'échec sous traitement était défini comme la proportion de patients ayant un taux détectable confirmé d'ARN du VHC en fin de traitement (y compris, notamment, les patients répondant aux règles d'arrêt du traitement précisées dans le protocole et/ou présentant un échappement virologique).

<sup>3</sup> Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin réelle du traitement, et ayant au moins une évaluation du taux d'ARN du VHC en suivi. Ceci inclut 5 patients traités par SIMEPREVIR ayant présenté une rechute après une RVS12.

<sup>4</sup> Patients pour lesquels des données sont manquantes au moment de l'évaluation de la RVS.

93 % (n = 241/260) des patients traités par SIMEPREVIR ont répondu aux critères de TGR définis par le protocole (taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL, détectable ou indétectable à la semaine 4 et taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 12) ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 83 %.

Soixante-dix-sept pour cent (n = 200/260) des patients traités par SIMEPREVIR avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 4 (RVR) ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 87 %, alors que 13 % des patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement ont présenté une rechute virale. La proportion de patients traités par SIMEPREVIR ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL, détectable à la semaine 4 était de 18 % (n = 47/260) ; 60 % ont présenté une RVS12, alors que 40 % ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement ont présenté une rechute virale. À la semaine 4, cinq pour cent (n = 12/260) des patients traités par SIMEPREVIR avaient un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL ; chez ces patients, le taux de RVS12 était de 42 %.

Les taux de RVS12 par sexe, âge, origine ethnique, IMC, sous-type de génotype du VHC, taux initial d'ARN du VHC (inférieur ou égal à 800 000 UI/mL, supérieur à 800 000 UI/mL), traitement anti-VHC antérieur, score de fibrose METAVIR et génotype *IL28B* étaient statistiquement significativement supérieurs dans le groupe SIMEPREVIR comparé au groupe placebo. Le tableau 9 présente les taux de RVP par score de fibrose METAVIR et génotype *IL28B*.

**Tableau 9 : Taux de RVS12 par score de fibrose METAVIR et génotype *IL28B* chez les patients adultes infectés par le VHC de génotype 1 rechuteurs à un traitement précédent à base d'interféron (étude HPC3007)**

Sous-groupe	SIMEPREVIR % (n/N)	Placebo % (n/N)
Score de fibrose METAVIR		
F0-2	82 % (137/167)	41 % (40/98)
F3-4	73 % (61/83)	24 % (8/34)
F4	74 % (29/39)	26 % (5/19)
Génotype <i>IL28B</i>		
CC	89 % (55/62)	53 % (18/34)
CT	78 % (131/167)	34 % (28/83)
TT	65 % (20/31)	19 % (3/16)

SIMEPREVIR : 150 mg de SIMEPREVIR pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines ; Placebo : placebo pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 48 semaines. RVS12 : réponse virologique soutenue 12 semaines après la date prévue de fin de traitement.

#### Étude C206 (ASPIRE)

Il s'agissait d'une étude de phase 2b randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, comportant 7 bras, menée chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, en échec de traitement antérieur par peg-interféron alfa et ribavirine (y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls à un traitement précédent). Les patients ont reçu pendant 12, 24 ou 48 semaines une dose de 100 mg ou 150 mg de SIMEPREVIR ainsi que 48 semaines de peg-interféron alfa-2a et de ribavirine, ou 48 semaines de placebo en association à 48 semaines de peg-interféron alfa-2a et de ribavirine.

L'âge médian des 462 patients inclus dans l'étude C206 était de 50 ans (20 à 69 ans) ; 67 % étaient des hommes ; 93 % étaient blancs, 5 % noirs ou afro-américains et 2 % asiatiques ; 25 % avaient un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> ; 86 % avaient un taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/mL ; 63 % avaient un score de fibrose METAVIR F0, F1 ou F2, 19 % un score de fibrose METAVIR F3, et 18 % un score de fibrose METAVIR F4 (cirrhose) ; 41 % avaient une infection à VHC de génotype 1a, et 58 % une infection à VHC de génotype 1b ;

18 % avaient un génotype *IL28B* CC, 65 % un génotype *IL28B* CT et 18 % un génotype *IL28B* TT (informations disponibles pour 328 patients). Quarante pour cent des patients présentaient une rechute, 35 % une réponse partielle, et 25 % une réponse nulle à un traitement précédent par peg-interféron alfa et ribavirine. Cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont reçu 150 mg de SIMEPREVIR une fois par jour (analyse des données compilées), parmi lesquels 66 patients ont reçu SIMEPREVIR pendant 12 semaines et 66 patients ont reçu un placebo en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Le tableau 10 présente les taux de réponse dans les groupes SIMEPREVIR et placebo chez les patients répondeurs partiels ou nuls à un traitement précédent.

**Tableau 10 : Résultat du traitement chez les patients adultes infectés par le VHC de génotype 1 en échec à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (étude C206 ; patients répondeurs partiels ou nuls)**

Résultat du traitement	SIMEPREVIR 150 mg 12 semaines N = 66 % (n/N)	SIMEPREVIR 150 mg (données compilées) N = 199 % (n/N)	Placebo N = 66 % (n/N)
<b>RVS24</b>			
Répondeurs partiels à un traitement précédent	65 % (15/23)	75 % (52/69) <sup>1</sup>	9 % (2/23)
Répondeurs nuls à un traitement précédent	53 % (9/17)	51 % (26/51) <sup>2</sup>	19 % (3/16)
<b>Résultat pour les patients sans RVS24</b>			
Échec virologique sous traitement <sup>3</sup>			
Répondeurs partiels à un traitement précédent	22 % (5/23)	16 % (11/69)	78 % (18/23)
Répondeurs nuls à un traitement précédent	35 % (6/17)	29 % (15/51)	75 % (12/16)
Rechute virologique <sup>4</sup>			
Répondeurs partiels à un traitement précédent	6 % (1/17)	5 % (3/56)	50 % (2/4)
Répondeurs nuls à un traitement précédent	18 % (2/11)	28 % (10/36)	25 % (1/4)

SIMEPREVIR 150 mg : 150 mg de SIMEPREVIR pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 48 semaines ; SIMEPREVIR 150 mg (données compilées) : 150 mg de SIMEPREVIR pendant 12, 24 ou 48 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 48 semaines ; Placebo : placebo en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 48 semaines. RVS24 : réponse virologique soutenue 24 semaines après la date prévue de fin de traitement.

<sup>1</sup> p < 0,001

<sup>2</sup> p = 0,001

<sup>3</sup> L'échec virologique sous traitement était défini comme la proportion de patients ayant répondu aux règles d'arrêt du traitement précisées dans le protocole (incluant les règles d'arrêt pour échappement virologique) ou ayant un taux détectable d'ARN du VHC en fin de traitement (pour les patients ayant terminé le traitement).

<sup>4</sup> Les taux de rechute virologique sont calculés avec comme dénominateur les patients ayant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement, et ayant au moins une évaluation du taux d'ARN du VHC lors du suivi.

Les taux de RVS24 étaient supérieurs chez les patients traités par SIMEPREVIR comparé aux patients sous placebo en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, indépendamment du génotype/sous-type de VHC, du score de fibrose METAVIR et du génotype *IL28B*. Le tableau 11 présente les taux de RVS par score de fibrose METAVIR.

**Tableau 11: Taux de RVS24 par score de fibrose METAVIR chez les patients adultes infectés par le VHC de génotype 1 en échec à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (étude C206 ; patients répondeurs partiels ou nuls)**

Score de fibrose METAVIR	Patients répondeurs partiels à un traitement précédent		Patients répondeurs nuls à un traitement précédent	
	SIMEPREVIR 150 mg (données compilées) % (n/N)	Placebo % (n/N)	SIMEPREVIR 150 mg (données compilées) % (n/N)	Placebo % (n/N)
F0-2	79 % (38/48)	8 % (1/12)	66 % (19/29)	23 % (3/13)

F3-4	67 % (14/21)	10 % (1/10)	33 % (7/21)	0 % (0/3)
F4	82 % (9/11)	0 % (0/2)	31 % (4/13)	0 % (0/2)

SIMEPREVIR 150 mg (données compilées) 150 mg de SIMEPREVIR pendant 12, 24 ou 48 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 48 semaines ; Placebo : placebo pendant 12 semaines en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 48 semaines. RVS24 : réponse virologique soutenue 24 semaines après la date prévue de fin de traitement.

#### Efficacité chez l'adulte présentant une co-infection par le VHC de génotype 1 et le VIH

##### Étude C212

Il s'agit d'une étude en cours de phase 3, en ouvert, à un seul groupe, menée chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC de génotype 1, n'ayant jamais été traités ou en échec de traitement antérieur contre le VHC par peg-interféron alfa et ribavirine (y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls à un traitement précédent). Les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou en rechute après un précédent traitement ont reçu 12 semaines de traitement par une prise quotidienne de 150 mg de SIMEPREVIR, plus peg-interféron alfa-2a et ribavirine, suivies de 12 ou 36 semaines de traitement par peg-interféron alfa-2a et ribavirine conformément aux critères de TGR définis dans le protocole. Les patients n'ayant pas répondu au traitement précédent (réponse partielle ou nulle) et tous les patients cirrhotiques (score de fibrose METAVIR F4) ont reçu 36 semaines de peg-interféron alfa-2a et ribavirine après les 12 semaines initiales de traitement par SIMEPREVIR en association au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine.

L'âge médian des 106 patients inclus était de 48 ans (27 à 67 ans) ; 85 % étaient des hommes ; 82 % étaient blancs, 14 % noirs ou afro-américains, 1 % asiatiques et 6 % hispaniques ; 12 % avaient un IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ; 86 % avaient un taux d'ARN du VHC  $> 800\,000 \text{ UI/mL}$  ; 68 % avaient un score de fibrose METAVIR F0, F1 ou F2, 19 % un score de fibrose METAVIR F3, et 13 % un score de fibrose METAVIR F4 ; 82 % avaient une infection à VHC de génotype 1a, et 17 % une infection à VHC de génotype 1b ; 27 % avaient un génotype *IL28B CC*, 56 % un génotype *IL28B CT* et 17 % un génotype *IL28B TT* ; 50 % ( $n = 53$ ) étaient des patients naïfs de tout traitement contre le VHC, 14 % ( $n = 15$ ) des patients en rechute après un précédent traitement, 9 % ( $n = 10$ ) des patients répondeurs partiels à un précédent traitement, et 26 % ( $n = 28$ ) des patients répondeurs nuls à un précédent traitement. Quatre-vingt-huit pour cent ( $n = 93$ ) des patients étaient sous traitement antirétroviral hautement actif ((HAART, highly active antiretroviral therapy), les antirétroviraux anti-VIH les plus utilisés étant les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir. Lors de l'inclusion, les taux médians d'ARN du VIH-1 et le nombre médian de CD4+ chez les patients qui n'étaient pas sous HAART étaient respectivement de  $4,18 \log_{10}$  copies/mL (1,3 à  $4,9 \log_{10}$  copies/mL) et  $677 \times 10^6$  cellules/l (489 à  $1\,076 \times 10^6$  cellules/l). Chez les patients sous HAART, le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de  $561 \times 10^6$  cellules/mL (275 à  $1\,407 \times 10^6$  cellules/mL).

Au moment de l'analyse de cette étude en cours, 91 % des patients ( $n = 96$ ) avaient terminé le traitement par SIMEPREVIR et 48 % des patients (38 patients naïfs de traitement et 13 patients rechuteurs après un précédent traitement) avaient terminé le traitement par peg-interféron et ribavirine. Chez les patients naïfs et rechuteurs répondant aux TGR définis dans le protocole et ayant reçu 24 semaines de traitement au total, les taux de RVS4 et RVS12 étaient respectivement de 86 % ( $n = 30/35$ ) et 77 % ( $n = 10/13$ ). Six patients naïfs de traitement et 1 patient rechuteur après un précédent traitement étaient encore sous traitement. Huit des 10 patients répondeurs partiels à un traitement précédent (80 %) et 19 des 28 patients répondeurs nuls à un précédent traitement (68 %) étaient encore sous traitement.

Aucun patient n'a présenté d'échec virologique au VIH, défini comme un taux confirmé d'ARN du VIH-1  $\geq 200$  copies/mL après un taux antérieur  $< 50$  copies/mL.

#### Efficacité chez l'adulte infecté par le VHC de génotype 4

##### Étude HPC3011 (RESTORE)

Il s'agit d'une étude en cours de phase 3, en ouvert, à un seul bras, menée chez des patients infectés par le VHC de génotype 4, naïfs de traitement ou présentant un échec de traitement antérieur par peg-interféron alfa et ribavirine (y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls à un précédent traitement). Les patients naïfs de traitement ou rechuteurs après un précédent traitement ont reçu une dose quotidienne de 150 mg de SIMEPREVIR associée au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 12 semaines, suivies de 12 ou 36 semaines de traitement par peg-interféron alfa-2a et ribavirine conformément aux critères de TGR définis dans le protocole. Les patients n'ayant pas répondu à un précédent traitement (réponse partielle ou nulle) ont reçu une dose quotidienne de 150 mg de SIMEPREVIR associée au peg-interféron alfa-2a et à la ribavirine pendant 12 semaines, suivie de 36 semaines de traitement par peg-interféron alfa-2a et ribavirine.

Début 2013, une analyse intermédiaire des résultats de l'étude HPC3011 a été effectuée.

Cent sept patients infectés par le VHC de génotype 4 avaient été inclus. L'âge médian était de 49 ans. La majorité des sujets étaient blancs (72,0%) et 21,5% étaient des femmes. Au total, 28,8 % des sujets avaient un score de fibrose METAVIR F4. La majorité des sujets avaient un génotype *IL28B* CT (57,5%) ou TT (34,9%). Lors de l'analyse intermédiaire, tous les patients avaient reçu le traitement de l'essai, 35 étaient naïfs de traitement contre le virus de l'hépatite C, 22 étaient rechuteurs après un précédent traitement, 10 étaient répondeurs partiels et 40 répondeurs nuls après un précédent traitement. Quatre vingt six patients (80,4%) avaient terminé le traitement par SIMEPREVIR et 20 patients (18,7%) avaient terminé le traitement par peg-interféron et ribavirine. Aucun sujet n'était sorti de l'étude de façon prématurée.

Au moment de cette analyse intermédiaire, la RVS 12 pouvait être évaluée pour 9 patients (3 naïfs de traitement et 6 rechuteurs après un précédent traitement). Sept (77,8%) ont obtenu une RVS 12 : 3/3 (100%) des patients naïfs de traitement et 4/6 (66,7%) des patients rechuteurs après un précédent traitement.

Quarante sept des 57 patients qui étaient éligibles à un traitement guidé par la réponse (TGR, c'est-à-dire naïfs de traitement et rechuteurs après un précédent traitement) ont atteints les critères de TGR (taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml détectable ou indétectable à la semaine 4 et taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml indétectable à la semaine 12), et ont donc eu une durée recommandée de traitement par peg-interféron et ribavirine de 24 semaines. Vingt de ces patients ont déjà terminé leur traitement de 24 semaines par peg-interféron et ribavirine. Cinq patients n'ont pas atteints les critères de TGR. Le TGR n'a pas pu être évaluée chez 5 patients (1 patient, rechuteur après un précédent traitement, a arrêté le traitement avant la semaine 4 en raison d'un événement indésirable et 4 patients, tous naïfs de traitement, n'avaient pas encore effectué leur visite de la semaine 12).

Une réponse virologique rapide (RVR ; taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml indétectable à la semaine 4) et un taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml détectable ou indétectable à la semaine 4 a été atteint chez 28 (80,0%) et 31 (88,6%) des 35 patients naïfs de traitement, par 18 (90,0%) et 19 (95,0%) des 20 patients rechuteurs après un précédent traitement, par 4 (40,0%) et 9 (90,0%) des 10 patients répondeurs partiels après un précédent traitement et par 19 (48,7%) et 30 (76,9%) des 39 patients répondeurs nuls à un traitement précédent.

Les données permettant d'évaluer une réponse virologique rapide complète (RVRC ; taux d'ARN du VHC < 25 UI/ml indétectable à la semaine 12) étaient disponibles pour 89 des 107 patients. Une RVRC a été atteinte par 28 (93,3%) des 30 patients naïfs de traitement, par 19 (95,0%) des 20 patients rechuteurs à un traitement précédent, par 8 (88,9%) des 9 patients répondeurs partiels à un traitement précédent et par 20 (66,7%) des 30 patients répondeurs nuls à un traitement précédent, au vu des mesures du taux d'ARN du VHC sous traitement à la semaine 12.

Les données disponibles suggèrent que l'efficacité et la sécurité de SIMEPREVIR chez les patients infectés par le VHC de génotype 4 sont similaires à celles observées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du SIMEPREVIR ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et chez des patients adultes infectés par le VHC. L'exposition plasmatique au SIMEPREVIR (ASC) chez les patients infectés par le VHC était environ 2 à 3 fois plus élevée que celle observée chez les sujets en bonne santé. La  $C_{max}$  plasmatique et l'ASC du SIMEPREVIR en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine était similaire à celles observées suite à l'administration de SIMEPREVIR seul.

### Absorption

Le SIMEPREVIR est disponible par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement atteintes entre 4 et 6 heures après la prise.

L'administration du SIMEPREVIR avec des aliments chez des volontaires sains a augmenté la biodisponibilité relative (ASC) de respectivement 61 % et 69 % après un petit-déjeuner riche en lipides, hautement calorique (928 kcal) et normocalorique (533 kcal). Ceci a retardé l'absorption de respectivement 1 heure et 1,5 heure.

Les expériences *in vitro* réalisées sur des cellules humaines Caco-2 ont indiqué que le SIMEPREVIR est un substrat de la P-gp.

### Distribution

Le SIMEPREVIR est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,9 %), principalement à l'albumine et, à un degré moindre, à l'alpha-1-glycoprotéine acide. La fixation aux protéines plasmatiques n'est pas significativement modifiée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

### Biotransformation

Le SIMEPREVIR est métabolisé par le foie. Les expériences *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le SIMEPREVIR est principalement soumis au métabolisme oxydatif du système CYP3A hépatique. L'implication des CYP2C8 et CYP2C19 ne peut être exclue. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4

augmentent significativement l'exposition plasmatique au SIMEPREVIR, et les inducteurs puissants du CYP3A4 diminuent significativement l'exposition plasmatique au SIMEPREVIR.

Les expériences *in vitro* montrent que le SIMEPREVIR est un substrat pour les glycoprotéines P (P-gp) transporteurs de médicaments, MRP2, OATP1B1, OATP2B1 et OATP1B3. Le SIMEPREVIR inhibe les transporteurs de capture OATP1B1 et NTCP, ainsi que les transporteurs d'efflux P-gp/MDR1, MRP2 et BSEP. Les transporteurs OATP1B1 et MRP2 sont impliqués dans le transport de la bilirubine dans et hors des hépatocytes.

Après une administration orale unique de 200 mg de <sup>14</sup>C-SIMEPREVIR chez des volontaires sains, la radioactivité retrouvée dans le plasma était principalement due (jusqu'à 98 %) au médicament inchangé et faiblement liée à ses métabolites (aucun des métabolites principaux). Les métabolites identifiés dans les fèces étaient formés par oxydation des groupements macrocyclique et/ou aromatique et par O-déméthylation suivie d'une oxydation.

#### Élimination

Le SIMEPREVIR est éliminé par excrétion biliaire. La clairance rénale ne joue pas un rôle significatif dans son élimination. Après une administration orale unique de 200 mg de <sup>14</sup>C-SIMEPREVIR chez des volontaires sains adultes, on a retrouvé dans les fèces en moyenne 91 % de la radioactivité totale. Moins de 1 % de la dose administrée a été retrouvé dans l'urine. Le SIMEPREVIR retrouvé sous forme inchangée dans les fèces représentait en moyenne 31 % de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination terminale du SIMEPREVIR était de 10 à 13 heures chez les volontaires sains et de 41 heures chez les patients infectés par le VHC recevant 200 mg de SIMEPREVIR.

#### Linéarité/non linéarité

La C<sub>max</sub> plasmatique et l'aire sous la courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) ont augmenté davantage que proportionnellement à la dose après l'administration de doses multiples comprises entre 75 mg et 200 mg une fois par jour, avec apparition d'une accumulation à doses répétées. L'état d'équilibre a été atteint après 7 jours d'administration en une prise par jour.

#### Populations particulières

##### Patients âgés (plus de 65 ans)

Les données sur l'utilisation de SIMEPREVIR chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. L'âge (18-73 ans) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du SIMEPREVIR, d'après une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients infectés par le VHC et traités par SIMEPREVIR. Aucune adaptation posologique de SIMEPREVIR n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

##### Insuffisance rénale

L'élimination rénale du SIMEPREVIR est négligeable.

Comparé aux volontaires sains ayant une fonction rénale normale (classification à l'aide de la formule MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] de calcul du DFGe ; DFGe ≥ 80 mL/min), l'ASC moyenne à l'équilibre du SIMEPREVIR était supérieure de 62 % chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 mL/min).

La sécurité et l'efficacité de SIMEPREVIR n'ont pas été étudiées chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale, y compris chez les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Le SIMEPREVIR étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par dialyse.

##### Insuffisance hépatique

Le SIMEPREVIR est principalement métabolisé par le foie.

Comparé aux volontaires sains ayant une fonction hépatique normale, l'ASC moyenne à l'équilibre du SIMEPREVIR était 2,4 fois plus élevée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) et 5,2 fois plus élevée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). L'exposition plus importante observée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée n'est pas considérée comme étant cliniquement significative puisque les études cliniques avec SIMEPREVIR n'ont mis en évidence aucune relation claire entre l'exposition au SIMEPREVIR et la survenue d'effets indésirables. Aucune adaptation posologique de SIMEPREVIR n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée ; aucune recommandation posologique ne peut être formulée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) à ce stade. La sécurité

et l'efficacité de SIMEPREVIR n'ont pas été étudiées chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh classe B ou C) (voir rubrique 4.2).

D'après une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients infectés par le VHC et traités par SIMEPREVIR, le stade de la fibrose hépatique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du SIMEPREVIR.

#### Sexe

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe. D'après une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients infectés par le VHC et traités par SIMEPREVIR, le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du SIMEPREVIR.

#### Poids corporel

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle. D'après une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients infectés par le VHC et traités par SIMEPREVIR, ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du SIMEPREVIR.

#### Origine ethnique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique.

#### Patients co-infectés par le VIH-1

Les paramètres pharmacocinétiques du SIMEPREVIR étaient comparables chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 avec et sans co-infection par le VIH-1.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez le chien, le SIMEPREVIR a été associé à une nécrose hépatocellulaire multifocale réversible associée à une augmentation des taux d'ALAT, ASAT, phosphatases alcalines et/ou bilirubine. Cet effet a été observé à des expositions systémiques plus importantes (11 fois) que celles observées chez l'homme à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour.

Le SIMEPREVIR *in vitro* a été très légèrement irritant pour les yeux. *In vitro*, le SIMEPREVIR a induit une réponse phototoxique sur fibroblastes BALB/c 3T3 après exposition aux UVA, en présence ou absence de suppléments protéiques. Le SIMEPREVIR n'a pas provoqué d'irritation cutanée chez le lapin et il est peu probable qu'il provoque une sensibilisation de la peau.

Chez l'animal, le SIMEPREVIR n'a entraîné aucun effet indésirable sur les fonctions vitales (cardiaques, respiratoires et du système nerveux central).

#### Carcinogénicité et mutagénicité

Dans une série d'études *in vitro* et *in vivo*, le SIMEPREVIR n'a pas été génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec le SIMEPREVIR.

#### Toxicologie de la reproduction

Compte tenu de sa co-administration avec la ribavirine, les mesures relatives à la ribavirine visant à éviter la survenue d'une grossesse s'appliquent.

Chez la rate gestante, les concentrations de SIMEPREVIR dans le placenta, le foie fœtal et le fœtus étaient inférieures à celles observées dans le sang. Après administration à des rates allaitantes, le SIMEPREVIR a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excrétion du SIMEPREVIR dans le lait maternel.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Lauryl sulfate de sodium  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression noire

Gomme laque (E904)

Oxyde de fer noir (E172)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet

## 6.3 Durée de conservation

2 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées opaques de polychlorure de vinyle/polyéthylène/chlorure de polyvinylidène (PVC/PE/PVDC)/aluminium contenant 7 gélules.

Boîtes de 28 gélules.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Janssen-Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgique

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

ATU n° 34009 589 336 2 2

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

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.