

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir.

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 156,8 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 261 microgrammes de laque aluminique de Jaune orangé S.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, en forme de losange, de couleur orange, de dimensions 19 mm × 10 mm, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7985 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Harvoni est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (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 Harvoni doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

#### Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé d'Harvoni une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

**Tableau 1 : Durée recommandée du traitement par Harvoni et recommandations de co-administration avec la ribavirine dans certains sous-groupes**

Population de patients*	Traitement et durée
<i>Patients atteints d'HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6</i>	
Patients ne présentant pas de cirrhose	<p>Harvoni pendant 12 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La prise d'Harvoni pendant 8 semaines pourrait être envisagée chez les patients infectés par le génotype 1 non préalablement traités (voir rubrique 5.1, étude ION-3).</li> <li>- La prise d'Harvoni + ribavirine pendant 12 semaines ou d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines devrait être envisagée chez les patients préalablement traités pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines (voir rubrique 4.4).</li> </ul>
Patients présentant une cirrhose compensée	<p>Harvoni + ribavirine pendant 12 semaines ou Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 12 semaines pourrait être envisagée chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de re-traitement ultérieur existent (voir rubrique 4.4).</li> </ul>
Patients en situation de post-transplantation hépatique ne présentant pas de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée	<p>Harvoni + ribavirine pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 12 semaines (chez les patients ne présentant pas de cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients présentant une cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine</li> </ul>
Patients présentant une cirrhose décompensée, quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation	<p>Harvoni + ribavirine pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.</li> </ul>
<i>Patients atteints d'HCC de génotype 3</i>	
Patients présentant une cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	Harvoni + ribavirine pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1).

\* Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine.

Chez les patients ne présentant pas de cirrhose décompensée et nécessitant l'ajout de ribavirine dans leur traitement (voir tableau 1), la dose quotidienne de ribavirine est calculée en fonction du poids ( $< 75 \text{ kg} = 1\ 000 \text{ mg}$  et  $\geq 75 \text{ kg} = 1\ 200 \text{ mg}$ ) et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.

Chez les patients présentant une cirrhose décompensée, la ribavirine doit être administrée à la posologie initiale de 600 mg fractionnée sur la journée. Si la dose initiale est bien tolérée, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000-1 200 mg par jour (1 000 mg pour les patients pesant  $< 75 \text{ kg}$  et 1 200 mg pour les patients pesant  $\geq 75 \text{ kg}$ ). Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

### *Modification de la dose de ribavirine chez les patients prenant 1 000-1 200 mg par jour*

Si Harvoni est utilisé en association avec la ribavirine et qu'un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Le tableau 2 donne les recommandations relatives à la modification de la dose et à l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

**Tableau 2 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine co-administrée avec Harvoni**

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à <b>600 mg/jour</b> si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les patients sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les patients avec des antécédents de cardiopathie stable	Diminution du taux d'hémoglobine $\geq 2$ g/dL au cours d'une période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré la prise d'une dose réduite pendant 4 semaines

Lorsque la prise de la ribavirine a été interrompue en raison de la survenue d'une anomalie biologique ou d'une manifestation clinique, il est possible d'essayer de ré-initier la ribavirine à la dose de 600 mg par jour, puis d'augmenter encore la dose jusqu'à 800 mg par jour. Cependant, il n'est pas recommandé d'augmenter la ribavirine à la dose prescrite initialement (1 000 mg à 1 200 mg par jour).

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 5 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 5 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B ou C) (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir ont été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée (voir rubrique 5.1).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec ou sans nourriture. En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

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

Co-administration avec la rosuvastatine (voir rubrique 4.5).

#### Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp

Médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) dans l'intestin (rifampicine, rifabutine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne). La co-administration diminuera significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, et pourrait entraîner une perte de l'efficacité d'Harvoni (voir rubrique 4.5).

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

Harvoni ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.

#### Activité en fonction du génotype

Concernant les traitements recommandés pour les différents génotypes du VHC, voir la rubrique 4.2.

Concernant l'activité virologique et clinique en fonction du génotype, voir la rubrique 5.1.

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Harvoni chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 sont limitées (voir rubrique 5.1). L'efficacité relative d'un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine par rapport à un traitement de 24 semaines par sofosbuvir + ribavirine, n'a pas été étudiée. Un traitement conservateur de 24 semaines est conseillé chez tous les patients de génotype 3 préalablement traités et chez les patients naïfs de tout traitement présentant une cirrhose (voir rubrique 4.2).

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Harvoni chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 et 6 sont limitées (voir rubrique 5.1).

#### Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Harvoni lors de la co-administration avec l'amiodarone avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Harvoni qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Harvoni. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par Harvoni.

Tous les patients traités par Harvoni et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

### Traitements des patients préalablement traités par des antiviraux à action directe contre le VHC

Chez les patients en échec de traitement par lédipasvir/sofosbuvir, une sélection de mutations de résistance dans la NS5A réduisant considérablement la sensibilité au lédipasvir est observée dans la majorité des cas (voir rubrique 5.1). Des données limitées indiquent que ce type de mutations dans la NS5A n'est pas réversible lors du suivi à long terme. Chez les patients en échec d'un traitement antérieur par lédipasvir/sofosbuvir, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité du re-traitement par un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A. De même, chez les patients en échec d'un traitement antérieur par un inhibiteur de protéase NS3/4A, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité des inhibiteurs de protéase NS3/4A. Chez ces patients, le traitement de l'infection par le VHC pourrait donc dépendre de l'utilisation d'autres classes de médicaments. Par conséquent, il conviendra d'envisager un traitement plus long chez les patients pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines.

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'Harvoni n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'Harvoni en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

### Patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique

L'efficacité du lédipasvir/sofosbuvir chez les patients infectés par un VHC de génotype 5 ou de génotype 6 présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique n'a pas été étudiée. La décision de traitement par Harvoni doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

### Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme l'oxcarbazépine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Harvoni. La co-administration de ce type de médicaments avec Harvoni n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Utilisation avec certains antirétroviraux contre le VIH

Il a été montré qu'Harvoni augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en même temps qu'un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Harvoni avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante Harvoni avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Voir le Résumé des caractéristiques du produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour connaître les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

### Utilisation avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

La co-administration d'Harvoni et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) peut augmenter significativement la concentration de la statine, ce qui augmente le risque de myopathie et de rhabdomolyse (voir rubrique 4.5).

### Co-infection VHC/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.

### Population pédiatrique

L'utilisation d'Harvoni n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

### Excipients

Harvoni contient un colorant azoïque, la laque aluminique de Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques. Il contient également du lactose. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Harvoni contenant du léridipasvir et du sofosbuvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces principes actifs utilisés individuellement peuvent se produire avec Harvoni.

### Effet potentiel d'Harvoni sur d'autres médicaments

Le léridipasvir est un inhibiteur *in vitro* du transporteur de médicaments P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) et peut augmenter l'absorption intestinale des substrats de ces transporteurs, en cas de co-administration. Les données *in vitro* indiquent que le léridipasvir pourrait être un faible inducteur des enzymes du métabolisme telles que le CYP3A4, le CYP2C et l'UGT1A1. Les concentrations plasmatiques des composés qui sont des substrats de ces enzymes pourraient être réduites en cas de co-administration avec l'association léridipasvir/sofosbuvir. *In vitro*, le léridipasvir inhibe le CYP3A4 et l'UGT1A1 intestinaux. Les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite et qui sont métabolisés par ces iso-enzymes doivent être utilisés avec précaution et sous étroite surveillance.

### Effet potentiel d'autres médicaments sur Harvoni

Le léridipasvir et le sofosbuvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas.

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp (la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du léridipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de l'association léridipasvir/sofosbuvir et ils sont par conséquent contre-indiqués avec Harvoni (voir rubrique 4.3). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme l'oxcarbazépine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du léridipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Harvoni. La co-administration de ce type de médicaments avec Harvoni n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La co-administration de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du léridipasvir et du sofosbuvir sans augmenter celle du GS-331007 ; Harvoni peut être co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Aucun effet cliniquement significatif sur l'association léridipasvir/sofosbuvir n'est attendu via les enzymes CYP450 ou UGT1A1.

### Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Harvoni, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (RIN).

### Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments

Le tableau 3 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'équivalence prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association léripasvir/sofosbuvir, soit avec le léripasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association léripasvir/sofosbuvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

**Tableau 3 : Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<b>RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ</b>		
<i>Antiacides</i>		
p. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Léripasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Augmentation du pH gastrique)	La solubilité du léripasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du léripasvir.  Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Harvoni.
<i>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></i>		
Famotidine (40 mg dose unique)/ léripasvir (90 mg dose unique) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>c, d</sup>  Famotidine administrée en même temps qu'Harvoni <sup>d</sup>	Léripasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69-0,93) ↔ ASC 0,89 (0,76-1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88-1,50) ↔ ASC 1,11 (1,00-1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97-1,14) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,11)  (Augmentation du pH gastrique)	Les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Harvoni, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine (40 mg dose unique)/ léripasvir (90 mg dose unique) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>c, d</sup>  Famotidine administrée 12 heures avant Harvoni <sup>d</sup>	Léripasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69-1,00) ↔ ASC 0,98 (0,80-1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76-1,32) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07-1,20) ↔ ASC 1,06 (1,01-1,12)  (Augmentation du pH gastrique)	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg dose unique) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>c</sup>  Oméprazole administré en même temps qu'Harvoni  Lansoprazole <sup>e</sup> Rabéprazole <sup>e</sup> Pantoprazole <sup>e</sup> Ésoméprazole <sup>e</sup>	Lédipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61-1,30) ↓ ASC 0,96 (0,66-1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88-1,42) ↔ ASC 1,00 (0,80-1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01-1,29) ↔ ASC 1,03 (0,96-1,12)  (Augmentation du pH gastrique)	Il est possible d'administrer les inhibiteurs de la pompe à protons à des doses comparables à 20 mg d'oméprazole en même temps qu'Harvoni. Les inhibiteurs de la pompe à protons ne doivent pas être pris avant Harvoni.
<b>ANTIAHYTHMIQUES</b>		
Amiodarone	Interaction non étudiée.	N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et d'Harvoni (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Digoxine ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibition de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est conseillé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine en cas de co-administration avec Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
Dabigatran étéxilate	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibition de la P-gp)	Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étéxilate est co-administré avec Harvoni. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du RIN avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Harvoni.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la carbamézepine, la phénytoïne et le phénobarbital, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Une telle co-administration est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>		
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ lépidasvir (90 mg dose unique) <sup>d</sup>	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i> Rifampicine  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math>  <math>\leftrightarrow ASC</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math></p> <p><i>Observé :</i> Lépidasvir  <math>\downarrow C_{\max} 0,65 (0,56-0,76)</math>  <math>\downarrow ASC 0,41 (0,36-0,48)</math></p> <p>(Induction de la P-gp)</p>	Harvoni est contre-indiqué avec la rifampicine qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.3).
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>d</sup>	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i> Rifampicine  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math>  <math>\leftrightarrow ASC</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math></p> <p><i>Observé :</i> Sofosbuvir  <math>\downarrow C_{\max} 0,23 (0,19-0,29)</math>  <math>\downarrow ASC 0,28 (0,24-0,32)</math></p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{\max} 1,23 (1,14-1,34)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 0,95 (0,88-1,03)</math></p> <p>(Induction de la P-gp)</p>	
Rifabutine Rifapentine	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i>  <math>\downarrow</math> Lépidasvir  <math>\downarrow</math> Sofosbuvir  <math>\leftrightarrow</math> GS-331007</p> <p>(Induction de la P-gp)</p>	<p>Harvoni est contre-indiqué avec la rifabutine, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.3).</p> <p>La co-administration d'Harvoni avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du lépidasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Une telle co-administration est déconseillée.</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<b>AGENTS ANTI-VHC</b>		
Siméprévir (150 mg une fois par jour)/ lédipasvir (30 mg une fois par jour)	Siméprévir ↑ C <sub>max</sub> 2,61 (2,39-2,86) ↑ ASC 2,69 (2,44-2,96)  Lédipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,81 (1,69-2,94) ↑ ASC 1,92 (1,77-2,07)	Les concentrations du lédipasvir, du sofosbuvir et du siméprévir augmentent lorsque le siméprévir est co-administré avec Harvoni. Cette co-administration est déconseillée.
Siméprévir <sup>b</sup>	Siméprévir ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,71-1,30) ↔ ASC 0,94 (0,67-1,33)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,91 (1,26-2,90) ↑ ASC 3,16 (2,25-4,44)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,69 (0,52-0,93) ↔ ASC 1,09 (0,87-1,37)	
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>		
Éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Éfavirenz ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,79-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C <sub>min</sub> 0,91 (0,83-0,99)  Emtricitabine ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (0,97-1,21) ↔ ASC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C <sub>min</sub> 1,04 (0,98-1,11)  Ténofovir ↑ C <sub>max</sub> 1,79 (1,56-2,04) ↑ ASC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C <sub>min</sub> 2,63 (2,32-2,97)  Lédipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,66 (0,59-0,75) ↓ ASC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C <sub>min</sub> 0,66 (0,57-0,76)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,94 (0,81-1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,86 (0,76-0,96) ↔ ASC 0,90 (0,83-0,97) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (1,02-1,13)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/ 25 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabine  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,02 (0,98-1,06)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,05 (1,02-1,08)  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math> 1,06 (0,97-1,15)</p> <p>Rilpivirine  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 0,97 (0,88-1,07)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,02 (0,94-1,11)  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math> 1,12 (1,03-1,21)</p> <p>Ténofovir  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,32 (1,25-1,39)  <math>\uparrow</math> ASC 1,40 (1,31-1,50)  <math>\uparrow C_{\min}</math> 1,91 (1,74-2,10)</p> <p>Lédipasvir  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,01 (0,95-1,07)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,08 (1,02-1,15)  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math> 1,16 (1,08-1,25)</p> <p>Sofosbuvir  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,05 (0,93-1,20)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,10 (1,01-1,21)</p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,06 (1,01-1,11)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,15 (1,11-1,19)  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math> 1,18 (1,13-1,24)</p>	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	<p>Abacavir  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 0,92 (0,87-0,97)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 0,90 (0,85-0,94)</p> <p>Lamivudine  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 0,93 (0,87-1,00)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 0,94 (0,90-0,98)  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math> 1,12 (1,05-1,20)</p> <p>Lédipasvir  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,10 (1,01-1,19)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,18 (1,10-1,28)  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math> 1,26 (1,17-1,36)</p> <p>Sofosbuvir  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,08 (0,85-1,35)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,21 (1,09-1,35)</p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{\max}</math> 1,00 (0,94-1,07)  <math>\leftrightarrow</math> ASC 1,05 (1,01-1,09)  <math>\leftrightarrow C_{\min}</math> 1,08 (1,01-1,14)</p>	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'abacavir/ lamivudine n'est nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH</b>		
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/ 100 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Atazanavir ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (1,00-1,15) ↔ ASC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C <sub>min</sub> 1,75 (1,58-1,93)  Lédipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,98 (1,78-2,20) ↑ ASC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C <sub>min</sub> 2,36 (2,08-2,67)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,88-1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,08-1,19) ↔ ASC 1,23 (1,18-1,29) ↔ C <sub>min</sub> 1,28 (1,21-1,36)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'atazanavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire.  Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, voir ci-dessous.
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/ 100 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Atazanavir ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C <sub>min</sub> 1,63 (1,45-1,84)  Ritonavir ↔ C <sub>max</sub> 0,86 (0,79-0,93) ↔ ASC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C <sub>min</sub> 1,45 (1,27-1,64)  Emtricitabine ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,94-1,02) ↔ ASC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,04 (0,96-1,12)  Ténofovir ↑ C <sub>max</sub> 1,47 (1,37-1,58) ↔ ASC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C <sub>min</sub> 1,47 (1,38-1,57)  Lédipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,68 (1,54-1,84) ↑ ASC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C <sub>min</sub> 2,18 (1,91-2,50)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,88-1,15) ↔ ASC 1,11 (1,02-1,21)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,12-1,23) ↔ ASC 1,31 (1,25-1,36) ↑ C <sub>min</sub> 1,42 (1,34-1,49)	Lorsqu'il a été administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil utilisé en association avec l'atazanavir/ritonavir, Harvoni a augmenté la concentration du ténofovir.  La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.  Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (voir rubrique 4.4).  Les concentrations de l'atazanavir sont également augmentées, avec un risque d'augmentation des taux de bilirubine/d'ictère. Ce risque est encore plus important si le traitement contre le VHC contient de la ribavirine.
Administration simultanée <sup>f</sup>		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,88-1,19) ↔ ASC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,86-1,10)  Lédipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,34-1,56) ↑ ASC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C <sub>min</sub> 1,39 (1,29-1,51)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du darunavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire.  Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, voir ci-dessous.
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,94-1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,86 (0,78-0,96)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30)	
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>  Administration simultanée <sup>f</sup>	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,96-1,06) ↔ ASC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,08 (0,98-1,20)  Ritonavir ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,01-1,35) ↔ ASC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C <sub>min</sub> 1,48 (1,34-1,63)  Emtricitabine ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96-1,08) ↔ ASC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,03 (0,97-1,10)  Ténofovir ↑ C <sub>max</sub> 1,64 (1,54-1,74) ↑ ASC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C <sub>min</sub> 1,59 (1,49-1,70)  Lédipasvir ↔ C <sub>max</sub> 1,11 (0,99-1,24) ↔ ASC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C <sub>min</sub> 1,17 (1,04-1,31)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,63 (0,52-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,65-0,82)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,04-1,16) ↔ ASC 1,20 (1,16-1,24) ↔ C <sub>min</sub> 1,26 (1,20-1,32)	Lorsqu'il a été administré avec le darunavir/ritonavir utilisé en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, Harvoni a augmenté la concentration du ténofovir.  La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.  Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Lopinavir boosté par le ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir  ↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir  ↑ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir utilisé en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, Harvoni devrait augmenter la concentration du ténofovir.  La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.  Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (voir rubrique 4.4).
Tipranavir boosté par le ritonavir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni et de tipranavir (boosté par le ritonavir) devrait diminuer la concentration du lédipasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Cette co-administration est déconseillée.
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE</b>		
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/lédipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Raltégravir ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66-1,02) ↔ ASC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90-1,46)  Lédipasvir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85-1,00) ↔ ASC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81-0,98)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du raltégravir n'est nécessaire.
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Raltégravir ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81-1,12)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99-1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97-1,08)	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ léripasvir (90 mg une fois par jour) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>c</sup>	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i></p> <p>↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir</p> <p><i>Observé :</i></p> <p>Elvitégravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82-0,95) ↔ ASC 1,02 (0,95-1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23-1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18-1,32) ↑ ASC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47-5,22)</p> <p>Léripasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51-1,75) ↑ ASC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76-2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14-1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21-1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22-1,44) ↑ ASC 1,44 (1,41-1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47-1,59)</p>	<p>Lorsqu'il est administré avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, Harvoni devrait augmenter la concentration du ténofovir.</p> <p>La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (voir rubrique 4.4).</p>
Dolutégravir	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i></p> <p>↔ Dolutégravir ↔ Léripasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>PRODUITS DE PHYTOTHERAPIE</b>		
Millepertuis	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i></p> <p>↓ Léripasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induction de la P-gp)</p>	Harvoni est contre-indiqué avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.3).
<b>INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE</b>		
Rosuvastatine <sup>g</sup>	<p>↑ Rosuvastatine</p> <p>(Inhibition des transporteurs de médicaments OATP et BCRP)</p>	La co-administration d'Harvoni avec la rosuvastatine peut augmenter significativement la concentration de la rosuvastatine (ASC plusieurs fois augmentée), ce qui est associé à un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomolyse. La co-administration d'Harvoni avec la rosuvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Pravastatine <sup>g</sup>	↑ Pravastatine	La co-administration d'Harvoni avec la pravastatine peut augmenter significativement la concentration de la pravastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie. Un contrôle clinique et biochimique est recommandé chez ces patients et une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).
Autres statines	<i>Prévisible :</i> ↑ Statines	Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. En cas de co-administration avec Harvoni, une réduction de la dose des statines doit être envisagée et les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).

#### ***ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES***

Méthadone	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Lédipasvir	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de la méthadone n'est nécessaire.
Méthadone (traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour])/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	R-méthadone ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77-1,14)  S-méthadone ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74-1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00-1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89-1,22)	

#### ***IMMUNOSUPPRESSEURS***

Ciclosporine <sup>g</sup>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Lédipasvir ↔ Ciclosporine	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de la ciclosporine n'est nécessaire.
Ciclosporine (600 mg dose unique)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>h</sup>	Ciclosporine ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20)	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a, b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Tacrolimus	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Lévipasvir	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du tacrolimus n'est nécessaire.
Tacrolimus (5 mg dose unique)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59-0,90) ↑ ASC 1,09 (0,84-1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65-1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81-1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83-1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87-1,13)	
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ lévipasvir (90 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Norelgestromine ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89-1,16) ↔ ASC 1,03 (0,90-1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91-1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,99 (0,82-1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81-1,23)  Éthinylestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18-1,66) ↔ ASC 1,20 (1,04-1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79-1,22)	Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire.
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Norelgestromine ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94-1,22) ↔ ASC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89-1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99-1,41) ↑ ASC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00-1,51)  Éthinylestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97-1,36) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80-1,23)	

a. Rapport moyen (IC 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.

b. Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.

c. Administré sous la forme d'Harvoni.

d. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.

e. Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.

f. L'administration à distance (à 12 heures d'intervalle) de l'atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou du darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et d'Harvoni a donné des résultats similaires.

g. Cette étude a été conduite en présence de deux autres agents antiviraux à action directe.

h. Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

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

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

Lorsque Harvoni est utilisé en association avec la ribavirine, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients. Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement, tel que recommandé dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de lédipasvir, de sofosbuvir ou d'Harvoni chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la reproduction. Aucun effet significatif sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin avec le lédipasvir ou le sofosbuvir. Cependant, il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme, à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Harvoni pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si le lédipasvir ou le sofosbuvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de lédipasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Harvoni ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Harvoni sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du lédipasvir ou du sofosbuvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec Harvoni, les contre-indications concernant l'utilisation de la ribavirine pendant la grossesse et l'allaitement s'appliquent (voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine).

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

Harvoni (administré seul ou en association avec la ribavirine) n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que la fatigue a été plus fréquente chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir est basée sur l'ensemble des données issues de trois études cliniques de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2) qui ont inclus 215, 539 et 326 patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement et 216, 328 et 328 patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement. Ces études ne comportaient aucun groupe témoin ne recevant pas de lédipasvir/sofosbuvir. Des données complémentaires incluent une

comparaison en double aveugle de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir (pendant 12 semaines) et d'un placebo chez 155 patients cirrhotiques (voir rubrique 5.1).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0 %, < 1 % et 1 % pour les patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement, et de < 1 %, 0 % et 2 % pour les patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement.

Dans les études cliniques, la fatigue et les maux de tête ont été plus fréquents chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo. Lorsque le traitement par lédipasvir/sofosbuvir a été étudié en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine étaient ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Harvoni (tableau 4). Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. On distingue les effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) ou très rares ( $< 1/10\,000$ ).

**Tableau 4 : Effets indésirables observés sous traitement par Harvoni**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	maux de tête
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	rash
<i>Troubles généraux :</i>	
Très fréquent	fatigue

Patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique

Le profil de sécurité d'emploi du lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine pendant 12 ou 24 semaines a été évalué dans une étude en ouvert (SOLAR-1) chez des patients présentant une maladie hépatique décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique et ayant reçu le lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine. Même si des événements indésirables, y compris des événements indésirables graves, se sont produits plus fréquemment dans cette étude que dans les études ayant exclu les patients présentant une maladie décompensée et/ou les patients en situation de post-transplantation hépatique, les événements indésirables observés correspondaient à ceux attendus tels que des séquelles cliniques d'une atteinte hépatique avancée et/ou d'une transplantation, ou correspondaient au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine (voir rubrique 5.1 pour des informations détaillées sur cette étude).

Des diminutions du taux d'hémoglobine jusqu'à des valeurs  $< 10$  g/dL et  $< 8,5$  g/dL durant le traitement se sont produites respectivement chez 39 % et 13 % des patients traités par le lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine. La ribavirine a été arrêtée chez 19 % des patients.

Les agents immunosuppresseurs ont été modifiés chez 10 % des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Arythmies cardiaques*

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Harvoni lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### 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**

Les plus fortes doses documentées de léridipasvir et de sofosbuvir étaient respectivement des doses de 120 mg administrées deux fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 1 200 mg. Dans ces études chez des volontaires sains, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses et les effets indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo. Les effets de doses supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Harvoni. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Harvoni consiste en mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le léridipasvir étant donné que ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, Code ATC : J05AX65

#### Mécanisme d'action

Le léridipasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. La confirmation biochimique de l'inhibition de NS5A par le léridipasvir n'est pas possible pour l'instant, car la protéine NS5A n'a pas de fonction enzymatique. Les études *in vitro* de sélection de résistances et de résistance croisée indiquent que le mode d'action du léridipasvir consiste à cibler la NS5A.

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est ni un inhibiteur des ADN- et ARN polymérasées humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

#### Activité antivirale

Les valeurs de Concentration Efficace CE<sub>50</sub> du léridipasvir et du sofosbuvir contre les répliques de pleine longueur ou les répliques chimériques codant pour des séquences de NS5A et de NS5B provenant d'isolats cliniques sont présentées en détail dans le tableau 5. La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 12 l'activité anti-VHC du léridipasvir contre les répliques du VHC de génotype 1a.

**Tableau 5 : Activité du lédipasvir et du sofosbuvir contre les répliques chimériques**

Génotype des répliques	Activité du lédipasvir ( $CE_{50}$ , nM)		Activité du sofosbuvir ( $CE_{50}$ , nM)	
	Répliques stables	Répliques transitoires codant pour la NS5A Médiane (limites) <sup>a</sup>	Répliques stables	Répliques transitoires codant pour la NS5B Médiane (limites) <sup>a</sup>
Génotype 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Génotype 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Génotype 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Génotype 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Génotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Génotype 4a	0,39	-	40	-
Génotype 4d	0,60	-	-	-
Génotype 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Génotype 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Génotype 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Répliques transitoires porteurs de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats de patients.

b. Les répliques chimériques porteurs des gènes de la NS5A de génotypes 2b, 5a, 6a et 6e ont été utilisés pour tester le lédipasvir tandis que les répliques chimériques porteurs des gènes de la NS5B de génotypes 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour tester le sofosbuvir.

## Résistance

### Dans les cultures cellulaires

Des répliques de VHC à sensibilité réduite au lédipasvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour les génotypes 1a et 1b. Dans les deux génotypes, la diminution de la sensibilité au lédipasvir était associée à la substitution primaire Y93H dans la NS5A. De plus, une substitution Q30E est apparue dans les répliques de génotype 1a. Une mutagenèse dirigée de VAR de la NS5A a montré que les substitutions conférant une réduction de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur  $> 100$  et  $\leq 1\ 000$  sont Q30H/R, L31I/M/V, P32L et Y93T pour le génotype 1a et P58D et Y93S pour le génotype 1b ; et les substitutions conférant une réduction d'un facteur  $> 1\ 000$  sont M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S pour le génotype 1a et A92K et Y93H pour le génotype 1b.

Des répliques de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de répliques analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les répliques de 8 génotypes a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réPLICATION virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant.

### Dans les études cliniques – Génotype 1

Dans une analyse cumulée des patients qui avaient reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir dans les études de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2), 37 patients (29 porteurs du génotype 1a et 8 du génotype 1b) ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'un échec virologique ou d'un arrêt prématuré du traitement à l'étude et parce qu'ils avaient un taux d'ARN viral  $> 1\ 000$  UI/mL. Des données de séquençage de la NS5A et de la NS5B par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1 %) postérieures à l'inclusion étaient disponibles pour 37/37 et 36/37 des patients, respectivement.

Des variants de la NS5A associés à une résistance (VAR) ont été observés dans les isolats postérieurs à l'inclusion de 29/37 patients (22/29 porteurs du génotype 1a et 7/8 porteurs du génotype 1b) n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue (RVS). Sur les 29 patients porteurs du génotype 1a qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 22 (76 %) étaient porteurs d'au moins un VAR de la NS5A aux positions K24, M28, Q30, L31, S38 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que les 7 patients restants (sur 29) ne présentaient pas de VAR de la NS5A à l'échec. Les variants les plus fréquents étaient Q30R, Y93H et L31M. Parmi les 8 patients à génotype 1b qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 7 patients (88 %) portaient au moins un VAR de la NS5A en positions L31 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que le 8<sup>ème</sup> n'avait pas de VAR de la NS5A à l'échec. Le variant le plus fréquent était Y93H. Parmi les 8 patients qui n'avaient pas de VAR de la NS5A à l'échec, 7 patients avaient reçu 8 semaines de traitement (n = 3 par lédipasvir/sofosbuvir ; n = 4 par

lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine) et 1 patient avait reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. Dans les analyses phénotypiques, les isolats postérieurs à l'inclusion des patients porteurs de VAR de la NS5A à l'échec ont montré une sensibilité au lédipasvir réduite de 20 à au moins 243 fois (dose maximale testée). Une mutagenèse dirigée de la substitution Y93H dans les génotypes 1a et 1b, ainsi que des substitutions Q30R et L31M dans le génotype 1a a conféré très fréquemment une sensibilité plus faible au lédipasvir (variation de la  $CE_{50}$  d'un facteur allant de 544 à 1 677).

Dans les études de phase 3, la substitution de résistance au sofosbuvir S282T dans la NS5B n'a été détectée dans aucun isolat d'échec virologique. Cependant, une combinaison de la substitution S282T dans la NS5B et des substitutions L31M, Y93H et Q30L dans la NS5A a été détectée chez un patient en échec virologique après 8 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir dans une étude de phase 2 (LONESTAR). Ce patient a ensuite été traité à nouveau par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines et a obtenu une RVS après ce nouveau traitement.

Dans l'étude SIRIUS (voir « Efficacité et sécurité clinique » ci-dessous), 5 patients infectés par le génotype 1 ont rechuté après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine. Des VAR de la NS5A ont été détectés lors de la rechute chez 5/5 patients (pour le génotype 1a : Q30R/H + L31M/V [n = 1] et Q30R [n = 1] ; pour le génotype 1b : Y93H [n = 3]).

Dans l'étude SOLAR-1 (voir « Efficacité et sécurité clinique » ci-dessous), 13 patients infectés par le génotype 1 ont rechuté après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine. Des VAR de la NS5A ont été détectés au moment de la rechute chez 11/13 patients (pour le génotype 1a : Q30R seul [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2]), Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1] ; pour le génotype 1b : Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

#### *Dans les études cliniques – Génotypes 2, 3, 4, 5 et 6*

VAR de la NS5A : aucun patient infecté par le génotype 2 n'a présenté de rechute au cours de l'étude clinique. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible concernant les VAR de la NS5A au moment de l'échec.

Chez les patients infectés par le génotype 3 en échec virologique, le développement de VAR de la NS5A (y compris l'apparition de VAR additionnels par rapport à l'inclusion) n'a généralement pas été détecté au moment de l'échec (n = 17).

Dans les cas d'infection par les génotypes 4, 5 et 6, seuls de petits nombres de patients ont été évalués (5 patients en situation d'échec au total). La substitution Y93C dans la NS5A est apparue chez un patient (génotype 4), tandis que les VAR de la NS5A présents à l'inclusion ont été observés au moment de l'échec chez tous les patients.

VAR de la NS5B : la substitution S282T dans la NS5B est apparue chez 1/17 patients en situation d'échec infectés par le génotype 3 et chez 1/3, 1/1 et 1/1 patients en situation d'échec infectés respectivement par les génotypes 4, 5 et 6.

#### Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à une résistance sur la réponse au traitement *Génotype 1*

Des analyses ont été menées afin d'examiner l'association entre des VAR de la NS5A présents à l'inclusion et la réponse au traitement. Dans l'analyse cumulée des études de phase 3, 16 % des patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion, identifiés par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing), quel que soit le sous-type. Les VAR de la NS5A à l'inclusion étaient surreprésentés chez les patients ayant connu une rechute au cours des études de phase 3 (voir « Efficacité et sécurité clinique »).

Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir (sans ribavirine) chez les patients préalablement traités (groupe 1 de l'étude ION-2), 4/4 patients porteurs de VAR de la NS5A présents à l'inclusion conférant une variation de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur  $\leq 100$  ont obtenu une RVS. Dans le même groupe de traitement, chez les patients porteurs de VAR de la NS5A présents à

l'inclusion conférant une variation d'un facteur > 100, une rechute s'est produite chez 4/13 (31 %) patients, contre 3/95 (3 %) patients ne présentant aucun VAR à l'inclusion ou présentant des VAR conférant une variation d'un facteur  $\leq$  100.

Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine chez des patients préalablement traités présentant une cirrhose compensée (SIRIUS, n = 77), 8/8 patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur > 100 ont obtenu une RVS12.

Le groupe de VAR de NS5A conférant une résistance > 100 fois et observés chez les patients étaient des substitutions dans le génotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ou dans le génotype 1b (Y93H). La proportion de ces VAR de la NS5A à l'inclusion observée avec le séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) variait d'un niveau très faible (seuil du test = 1 %) à un niveau élevé (majeure partie de la population d'évaluation plasmatique).

La substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir n'a été détectée dans la séquence de la NS5B à l'inclusion, d'aucun des patients des études de phase 3 par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing). Une RVS a été obtenue chez la totalité des 24 patients (n = 20 avec L159F + C316N ; n = 1 avec L159F ; n = 3 avec N142T) porteurs à l'inclusion de variants associés à une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B.

Après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 semaines chez des patients en situation de post-transplantation hépatique présentant une maladie hépatique compensée (SOLAR-1), aucun des patients (n = 8) porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une variation de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur > 100 n'a rechuté. Après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 semaines chez les patients présentant une maladie décompensée (quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation), 3/7 patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur > 100 ont rechuté, contre 4/68 patients ne présentant aucun VAR à l'inclusion ou présentant des VAR conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur  $\leq$  100.

#### *Génotypes 2, 3, 4, 5 et 6*

En raison de la taille limitée des études, l'impact des VAR de la NS5A présents à l'inclusion sur la réponse au traitement n'a pas été pleinement évalué chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6. Aucune différence majeure n'a été observée au niveau de la réponse au traitement selon la présence ou l'absence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

#### Résistance croisée

Le lédipasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au lédipasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le lédipasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. Les substitutions de la NS5A conférant une résistance au lédipasvir peuvent réduire l'activité antivirale des autres inhibiteurs de la NS5A.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité d'Harvoni (lédipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) a été évaluée dans trois études en ouvert de phase 3, avec des données disponibles pour un total de 1 950 patients atteints d'HCC de génotype 1. Les trois études de phase 3 comprenaient une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement non cirrhotiques (ION-3), une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement cirrhotiques et non cirrhotiques (ION-1) et une étude menée chez des patients cirrhotiques et non cirrhotiques dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC, avait échoué (ION-2). Dans ces études, les patients avaient une maladie hépatique compensée. Ces trois études de phase 3 ont toutes évalué l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine.

La durée du traitement était fixée dans chaque étude. Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), associé au système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL. La RVS était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC, définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après l'arrêt du traitement.

*Adultes naïfs de tout traitement sans cirrhose – ION-3 (étude 0108) – Génotype 1*

ION-3 a évalué un traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine et un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir chez des patients atteints d'HCC de génotype 1 naïfs de tout traitement et non cirrhotiques. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1/1/1 en trois groupes de traitement, stratifiés par génotype du VHC (1a *versus* 1b).

**Tableau 6 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3**

Répartition des patients	LDV/SOF 8 semaines (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 216)	LDV/SOF 12 semaines (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Âge (années) : médiane (limites)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexe masculin	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Origine ethnique : Noirs/ Afro-américains	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Caucasiens	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Génotype 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) <sup>a</sup>
Génotype IL28CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Non interprétable	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Chez un patient du groupe de traitement de 8 semaines par LDV/SOF, le sous-type de génotype 1 n'a pas été confirmé.

b. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tableau 7 : Taux de réponse dans l'étude ION-3**

	LDV/SOF 8 semaines (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 216)	LDV/SOF 12 semaines (n = 216)
RVS	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Réponse pour les patients sans RVS</i>			
Échec virologique sous traitement	0/215	0/216	0/216
Rechute <sup>a</sup>	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Autres <sup>b</sup>	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Génotype</i>			
Génotype 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Génotype 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine était non-inférieur au traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine (différence entre les traitements : 0,9 % ; intervalle de confiance à 95 % : -3,9 % à 5,7 %) et au traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir (différence entre les traitements : -2,3 % ; intervalle de confiance à 97,5 % : -7,2 % à 3,6 %). Parmi les patients dont le taux d'ARN du VHC à l'inclusion était < 6 millions UI/mL, le taux de RVS a été de 97 % (119/123) avec le traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir et de 96 % (126/131) avec le traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir.

**Tableau 8 : Taux de rechute en fonction des caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3, population en situation d'échec virologique\***

	<b>LDV/SOF 8 semaines (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 semaines (n = 211)</b>
<i>Sexe</i>			
Masculin	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Féminin	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>Génotype IL28</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Taux d'ARN du VHC à l'inclusion<sup>a</sup></i>			
ARN du VHC < 6 millions UI/mL	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
ARN du VHC ≥ 6 millions UI/mL	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

\* Les patients perdus de vue ou ayant retiré leur consentement ont été exclus.

a. Les taux d'ARN du VHC ont été déterminés à l'aide du test TaqMan de Roche ; le taux d'ARN du VHC d'un patient peut fluctuer d'une visite à l'autre.

#### *Adultes naïfs de tout traitement avec ou sans cirrhose – ION-1 (étude 0102) – Génotype 1*

ION-1 était une étude randomisée, en ouvert, qui a évalué un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez 865 patients atteints d'HCC de génotype 1 naïfs de tout traitement, y compris ceux présentant une cirrhose (randomisés selon un rapport de 1/1/1/1). La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et le génotype du VHC (1a versus 1b).

**Tableau 9 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-1**

<b>Répartition des patients</b>	<b>LDV/SOF 12 semaines (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 semaines (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 semaines (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 217)</b>	<b>TOTAL (n = 865)</b>
Âge (années) : médiane (limites)	52 (18–75)	52 (18–78)	53 (22–80)	53 (24–77)	52 (18–80)
Sexe masculin	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Origine ethnique : Noirs/ Afro-américains	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Caucasiens	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Génotype 1a <sup>a</sup>	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
Génotype IL28CC	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Non interprétable	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Chez deux patients du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF, un patient du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF + RBV, deux patients du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF et deux patients du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV, le sous-type de génotype 1 n'a pas été confirmé.

b. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tableau 10 : Taux de réponse dans l'étude ION-1**

	<b>LDV/SOF 12 semaines (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 semaines (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 217)</b>
RVS	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Réponse pour les patients sans RVS</i>				
Échec virologique sous traitement	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Rechute <sup>b</sup>	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Autres <sup>c</sup>	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes</i>				
<i>Génotype</i>				
Génotype 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Génotype 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirrhose<sup>d</sup></i>				
Non	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Oui	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. Un patient a été exclu du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF et un patient a été exclu du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV car ces deux patients étaient infectés par une HCC de génotype 4.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

d. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

#### *Adultes préalablement traités avec ou sans cirrhose – ION-2 (étude 0109) – Génotype 1*

ION-2 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine (randomisés selon un rapport de 1/1/1/1) chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec ou sans cirrhose, dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC, avait échoué. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose, le génotype du VHC (1a versus 1b) et la réponse au traitement anti-VHC précédent (rechute/échappement virologique versus non-réponse).

**Tableau 11 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-2**

<b>Répartition des patients</b>	<b>LDV/SOF 12 semaines (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 semaines (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 semaines (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 111)</b>	<b>TOTAL (n = 440)</b>
Âge (années) : médiane (limites)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sexe masculin	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Origine ethnique : Noirs/ Afro-américains	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Caucasiens	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Génotype 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Traitement anti-VHC précédent</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) <sup>a</sup>
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) <sup>a</sup>
Génotype IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Non interprétable	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. Un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF et un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV avaient connu l'échec de traitements antérieurs à base d'interféron non pégylé.

b. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tableau 12 : Taux de réponse dans l'étude ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 semaines (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 12 semaines (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 semaines (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 24 semaines (n = 111)</b>
RVS	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Réponse pour les patients sans RVS</i>				
Échec virologique sous traitement	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Rechute <sup>a</sup>	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Autres <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes</i>				
<i>Génotype</i>				
Génotype 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Génotype 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirrhose</i>				
Non	95 % (83/87)	100 % (88/88) <sup>c</sup>	99 % (85/86) <sup>c</sup>	99 % (88/89)
Oui <sup>d</sup>	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Traitements anti-VHC précédent</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

c. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

d. Score Métavir = 4 ou score d'Ishak ≥ 5 sur biopsie hépatique, ou score FibroTest > 0,75 et APRI > 2.

Le tableau 13 présente les taux de rechute avec les traitements de 12 semaines (avec ou sans ribavirine) pour une sélection de sous-groupes (voir également la rubrique précédente, « Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à une résistance sur la réponse au traitement »). Chez les patients non cirrhotiques, les rechutes se sont produites uniquement en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion et au cours du traitement par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine. Chez les patients cirrhotiques, des rechutes se sont produites avec les deux traitements, en l'absence comme en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

**Tableau 13 : Taux de rechute pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 semaines (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 semaines (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)</b>
Nombre de patients présentant une réponse à la fin du traitement	108	111	109	110
<i>Cirrhose</i>				
Non	5 % (4/86) <sup>a</sup>	0 % (0/88) <sup>b</sup>	0 % (0/86) <sup>b</sup>	0 % (0/88)
Oui	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Présence à l'inclusion de substitutions associées à une résistance dans la NS5A<sup>c</sup></i>				
Non	3 % (3/91) <sup>d</sup>	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) <sup>f</sup>
Oui	24 % (4/17) <sup>e</sup>	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Ces 4 patients non cirrhotiques ayant connu une rechute présentaient tous à l'inclusion des polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A.

b. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

c. L'analyse (par méthode sensible deep-sequencing) incluait les polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A qui conféraient une altération de la CE<sub>50</sub> d'un facteur > 2,5 (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T et Y93C/F/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1a et L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K et Y93C/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1b).

d. Tous ces patients (3/3) avaient une cirrhose.

e. Aucun de ces patients (0/4) n'avait de cirrhose.

f. Chez un patient ayant atteint une charge virale < LIQ à la fin du traitement, les données sur la NS5A à l'inclusion étaient manquantes et le patient a été exclu de l'analyse.

#### *Adultes préalablement traités présentant une cirrhose – SIRIUS – Génotype 1*

SIRIUS a inclus des patients présentant une cirrhose compensée dont le premier traitement par interféron pégylé (PEG-IFN) + ribavirine, puis un autre traitement par un interféron pégylé + ribavirine + un inhibiteur de protéase NS3/4A avaient échoué. La cirrhose avait été établie par biopsie, FibroScan ( $> 12,5$  kPa) ou FibroTest  $> 0,75$  et un rapport ASAT/plaquettes (APRI)  $> 2$ .

L'étude (en double aveugle et contrôlée contre placebo) a évalué un traitement de 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir (avec un placebo correspondant à la ribavirine) par rapport à un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine. Dans ce dernier groupe de traitement, les patients ont reçu un placebo (pour l'association lédipasvir/sofosbuvir et la ribavirine) durant les 12 premières semaines, puis le traitement actif en aveugle pendant les 12 semaines suivantes. Les patients ont été stratifiés selon le génotype du VHC (1a versus 1b) et la réponse au traitement précédent (selon qu'ils avaient obtenu ou non un taux d'ARN du VHC  $<$  LIQ).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 56 ans (limites : 23 à 77) ; 74 % des patients étaient de sexe masculin ; 97 % étaient caucasiens ; 63 % étaient infectés par un VHC de génotype 1a ; 94 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (CT ou TT).

Sur les 155 patients recrutés, 1 patient a arrêté le traitement alors qu'il était sous placebo. Parmi les 154 patients restants, un total de 149 ont obtenu une RVS12 sur les deux groupes de traitement ; 96 % (74/77) des patients dans le groupe de traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine et 97 % (75/77) des patients dans le groupe de traitement de 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir. Les 5 patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 ont tous rechuté après avoir présenté une réponse à la fin du traitement (voir rubrique « Résistance » – « Dans les études cliniques » ci-dessus).

#### *Adultes préalablement traités en échec d'un traitement par sofosbuvir + ribavirine $\pm$ PEG-IFN*

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine  $\pm$  PEG-IFN a échoué est étayée par deux études cliniques. Dans l'étude 1118, 44 patients infectés par le génotype 1, parmi lesquels 12 patients cirrhotiques, dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine + PEG-IFN ou par sofosbuvir + ribavirine avait échoué ont été traités par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ; le taux de RVS a été de 100 % (44/44). Dans l'étude ION-4, 13 patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1, parmi lesquels 1 patient cirrhotique, chez lesquels un traitement par sofosbuvir + ribavirine avait échoué ont été recrutés ; le taux de RVS a été de 100 % (13/13) après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir.

#### *Adultes co-infectés par le VHC et le VIH – ION-4*

L'étude ION-4 était une étude clinique en ouvert qui a évalué la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement anti-VHC et des patients préalablement traités présentant une HCC de génotype 1 ou 4 et co-infectés par le VIH-1. Chez les patients préalablement traités, un traitement précédent par PEG-IFN + ribavirine  $\pm$  un inhibiteur de protéase du VHC ou par sofosbuvir + ribavirine  $\pm$  PEG-IFN avait échoué. Les patients étaient sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comprenant l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, administrée avec l'éfavirenz, la rilpivirine ou le raltegravir.

L'âge médian était de 52 ans (limites : 26 à 72) ; 82 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient caucasiens ; 34 % étaient noirs ; 75 % étaient infectés par un VHC de génotype 1a ; 2 % étaient infectés par le génotype 4 ; 76 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (CT ou TT) et 20 % présentaient une cirrhose compensée. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients avaient été préalablement traités.

**Tableau 14 : Taux de réponse dans l'étude ION-4.**

LDV/SOF 12 semaines (n = 335)	
RVS	96 % (321/335) <sup>a</sup>
<i>Réponse pour les patients sans RVS</i>	
Échec virologique sous traitement	< 1 % (2/335)
Rechute <sup>b</sup>	3 % (10/333)
Autres <sup>c</sup>	< 1 % (2/335)
<i>Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes</i>	
Patients présentant une cirrhose	94 % (63/67)
Patients préalablement traités présentant une cirrhose	98 % (46/47)

a. 8 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont été recrutés dans l'étude et tous (8/8) ont obtenu une RVS12.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue)

#### *Adultes co-infectés par le VHC et le VIH – ERADICATE*

ERADICATE était une étude en ouvert destinée à évaluer un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir chez 50 patients présentant une HCC de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Tous les patients étaient naïfs de tout traitement anti-VHC, exempts de cirrhose, 26 % (13/50) des patients étaient naïfs de tout traitement antirétroviral contre le VIH et 74 % (37/50) des patients recevaient un traitement antirétroviral concomitant contre le VIH. Au moment de l'analyse intermédiaire, 40 patients étaient déjà parvenus au terme des 12 semaines de traitement et le taux de RVS12 était de 98 % (39/40).

#### *Patients en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique – SOLAR-1*

SOLAR-1 est une étude multicentrique, en ouvert, évaluant un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine chez des patients présentant une HCC de génotype 1 ou 4 et une atteinte hépatique avancée et/ou ayant reçu une transplantation hépatique. Sept populations de patients sont évaluées (patients ayant une cirrhose décompensée [CPT B et C] en situation de pré-transplantation ; patients en situation de post-transplantation, sans cirrhose ; patients en situation de post-transplantation, avec score de CPT A ; patients en situation de post-transplantation avec score de CPT B ; patients en situation de post-transplantation avec score de CPT C ; patients en situation de post-transplantation avec hépatite cholestatique fibrosante [HCF]). Les patients avec un score de CPT > 12 ont été exclus.

**Tableau 15 : Taux de réponse (RVS12) dans l'étude SOLAR-1**

	LDV/SOF + RBV 12 semaines (n = 168) <sup>a</sup>		LDV/SOF + RBV 24 semaines (n = 163) <sup>a</sup>	
	RVS	Rechute	RVS	Rechute
<i>Pré-transplantation</i>				
CPT B	87 % (26/30)	10,3 % (3/29)	89 % (24/27)	4,0 % (1/25)
CPT C	86 % (19/22)	5,0 % (1/20)	87 % (20/23)	9,1 % (2/22)
<i>Post-transplantation</i>				
Score Métavir F0-F3	96 % (53/55)	3,6 % (2/55)	98 % (55/56)	0 % (0/55)
CPT A <sup>b</sup>	96 % (25/26)	0 % (0/25)	96 % (24/25)	0 % (0/24)
CPT B <sup>b</sup>	85 % (22/26)	4,3 % (1/23)	88 % (23/26)	0 % (0/23)
CPT C <sup>b</sup>	60 % (3/5)	40,0 % (2/5)	75 % (3/4)	25 % (1/4)
HCF	100 % (4/4)	0 % (0/4)	100 % (2/2)	0 % (0/2)

a. Six patients (1 dans le groupe de traitement de 12 semaines, 5 dans le groupe de traitement de 24 semaines) avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à la dernière mesure avant la transplantation ont été transplantés avant la RVS12 et ont été exclus des analyses relatives à la RVS12 et à la rechute. Seuls les patients ayant obtenu une RVS12 ou ayant fait une rechute ont été inclus dans les analyses relatives à la rechute.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = score de CPT de 5 - 6 (compensé), CPT B = score de CPT de 7 - 9 (décompensé), CPT C = score de CPT de 10 - 12 (décompensé).

Parmi les 169 patients présentant une cirrhose décompensée (CPT B ou C en situation de pré- ou post-transplantation), les variations des scores de MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) et de CPT ont été évaluées chez les patients ayant obtenu une RVS12 et pour lesquels des données biologiques à la 12<sup>e</sup> semaine post-traitement étaient disponibles (excluant par exemple les patients décédés, transplantés ou pour lesquels il manquait des données à ce moment-là).

*Variation du score de MELD :* 53 % (72/135) et 21 % (28/135) des patients ont présenté respectivement une amélioration du score de MELD ou une absence de variation entre l'inclusion et la 4<sup>e</sup> semaine post-traitement ; parmi les 35 patients dont le score de MELD était ≥ 15 à l'inclusion, 63 % (22/35) avaient un score de MELD < 15 à la 12<sup>e</sup> semaine post-traitement. L'amélioration des scores de MELD observée était due en grande partie à une amélioration des taux de bilirubine totale.

*Variation du score de CPT :* 59 % (79/133) et 34 % (45/133) des patients ont présenté respectivement une amélioration des scores de CPT ou une absence de variation entre l'inclusion et la 12<sup>e</sup> semaine post-traitement ; parmi les 39 patients présentant une cirrhose avec score de CPT C à l'inclusion, 56 % (22/39) ont présenté une cirrhose avec score de CPT B à la 12<sup>e</sup> semaine post-traitement ; parmi les 99 patients présentant une cirrhose avec score de CPT B à l'inclusion, 29 % (27/92) ont présenté une cirrhose avec score de CPT A à la 12<sup>e</sup> semaine post-traitement. L'amélioration des scores de CPT observée était due en grande partie à une amélioration des taux de bilirubine totale et d'albumine.

*Efficacité et sécurité clinique chez les génotypes 2, 3, 4, 5 ou 6 (voir également rubrique 4.4)*  
Le lédipasvir/sofosbuvir a été évalué dans le traitement de l'infection virale C des autres génotypes que le géotype 1 dans le cadre de petites études de phase 2, résumées ci-dessous.

Des patients avec ou sans cirrhose, naïfs de tout traitement ou en échec d'un précédent traitement par PEG-IFN + ribavirine +/- un inhibiteur de protéase du VHC ont été recrutés dans les études cliniques.

Dans les cas d'infection virale C par les génotypes 2, 4, 5 et 6, le traitement comprenait le lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine, administré pendant 12 semaines (Tableau 16). Dans les cas d'infection virale C par le géotype 3, le lédipasvir/sofosbuvir était administré avec ou sans ribavirine, également pendant 12 semaines (Tableau 17).

**Tableau 16 : Taux de réponse (RVS12) avec le lédipasvir/sofosbuvir administré pendant 12 semaines chez les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6**

Étude	GT	n	PT <sup>a</sup>	RVS12		Rechute <sup>b</sup>
				Global	Cirrhose	
Étude 1468 (LEPTON)	2	26	19 % (5/26)	96 % (25/26)	100 % (2/2)	0 % (0/25)
Étude 1119	4	44	50 % (22/44)	93 % (41/44)	100 % (10/10)	7 % (3/44)
Étude 1119	5	41	49 % (20/41)	93 % (38/41)	89 % (8/9)	5 % (2/40)
Étude 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0 % (0/25)	96 % (24/25)	100 % (2/2)	4 % (1/25)

a. PT : nombre de patients préalablement traités.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

**Tableau 17 : Taux de réponse (RVS12) chez les patients infectés par le génotype 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF + RBV 12 semaines		LDV/SOF 12 semaines	
	RVS	Rechute <sup>a</sup>	RVS	Rechute <sup>a</sup>
Naïfs de tout traitement	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Patients sans cirrhose	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Patients avec cirrhose	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
Préalablement traités	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NE	NE
Patients sans cirrhose	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NE	NE
Patients avec cirrhose	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NE	NE

NE : non étudiée.

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

## *Population pédiatrique*

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'association lédipasvir/sofosbuvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale de lédipasvir/sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC, le pic plasmatique médian du lédipasvir a été atteint 4,0 heures après l'administration de la dose. Le sofosbuvir a été rapidement absorbé et les pics plasmatiques médians ont été atteints ~1 heure après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 4 heures après l'administration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes géométriques de l'ASC<sub>0-24</sub> à l'équilibre pour le lédipasvir (n = 2 113), le sofosbuvir (n = 1 542) et le GS-331007 (n = 2 113) étaient respectivement de 7 290, 1 320 et 12 000 ng•h/mL. La C<sub>max</sub> à l'équilibre pour le lédipasvir, le sofosbuvir et le GS-331007 était respectivement de 323, 618 et 707 ng/mL. L'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du sofosbuvir et du GS-331007 étaient similaires chez les volontaires sains adultes et les patients infectés par le VHC. Par rapport aux sujets sains (n = 191), l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du lédipasvir étaient inférieures de 24 % et 32 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC. L'ASC du lédipasvir est proportionnelle à la dose dans une plage de doses allant de 3 à 100 mg. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont quasi-proportionnelles à la dose dans une plage de doses de 200 mg à 400 mg.

### *Effets de la prise de nourriture*

Par rapport à une prise à jeun, l'administration d'une dose unique de lédipasvir/sofosbuvir avec un repas à teneur modérée ou à teneur élevée en matières grasses a augmenté l'ASC<sub>0-inf</sub> du sofosbuvir d'un facteur 2 environ, mais n'a pas modifié significativement la C<sub>max</sub> du sofosbuvir. Les expositions au GS-331007 et au lédipasvir n'ont pas été modifiées par ces deux types de repas. Harvoni peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

### Distribution

La liaison du lédipasvir aux protéines plasmatiques humaines est > 99,8 %. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-lédipasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,51 et 0,66.

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

### Biotransformation

*In vitro*, aucun métabolisme détectable du lédipasvir par les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 humains n'a été observé. Des éléments indiquant un métabolisme oxydatif lent dont le mécanisme n'est pas connu ont été observés. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-lédipasvir, l'exposition systémique était presque exclusivement due à la molécule mère (> 98 %). Le lédipasvir inchangé est également la principale forme retrouvée dans les fèces.

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. Le métabolite actif n'est pas détecté. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A humaine ou la carboxyl estérase 1, et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein*) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite

nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Dans le cas de l'association lédipasvir/sofosbuvir, le GS-331007 représente approximativement 85 % de l'exposition systémique totale.

#### Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-lédipasvir, la récupération totale moyenne de la radioactivité [<sup>14</sup>C] dans les fèces et les urines était de 87 %, la majeure partie de la radioactivité ayant été récupérée dans les fèces (86 %). Le lédipasvir sous forme inchangée excrété dans les fèces représentait en moyenne 70 % de la dose administrée et le métabolite oxydatif M19 représentait 2,2 % de la dose. Ces données semblent indiquer que la voie d'élimination principale du lédipasvir sous forme inchangée est l'excrétion biliaire, l'excrétion rénale étant une voie mineure (approximativement 1 %). La demi-vie terminale médiane du lédipasvir chez les volontaires sains après administration de lédipasvir/sofosbuvir à jeun était de 47 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir la récupération totale moyenne de la dose était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans les urines, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces données montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007 avec une grande proportion excrétée de manière active. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration de lédipasvir/sofosbuvir étaient de 0,5 et 27 heures, respectivement.

Ni le lédipasvir, ni le sofosbuvir ne sont des substrats des transporteurs hépatiques actifs, du transporteur de cations organiques (OCT) 1, du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou OATP1B3. Le GS-331007 n'est pas un substrat des transporteurs rénaux, dont le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ou l'OAT3, ou l'OCT2.

#### Effet potentiel *in vitro* de l'association lédipasvir/sofosbuvir sur d'autres médicaments

Aux concentrations atteintes dans la pratique clinique, le lédipasvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs hépatiques, dont l'OATP 1B1 ou 1B3, la BSEP, l'OCT1, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, le transporteur MATE (*multidrug and toxic compound extrusion*) 1, la protéine de multirésistance aux médicaments (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 ou la MRP4. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1, et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, de l'OCT2 et de MATE1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes CYP ou uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

#### Pharmacocinétique chez les populations particulières

##### *Origine ethnique et sexe*

Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due à l'origine ethnique pour le lédipasvir, le sofosbuvir ou le GS-331007. Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe pour le sofosbuvir ou le GS-331007. L'ASC et la C<sub>max</sub> du lédipasvir ont été supérieures de 77 % et 58 %, respectivement, chez les femmes par rapport aux hommes. Cependant, la relation entre sexe et expositions au lédipasvir n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente.

##### *Personnes âgées*

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la fourchette d'âge analysée (18-80 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédipasvir, au sofosbuvir ou au GS-331007. Les études cliniques de l'association lédipasvir/sofosbuvir ont inclus 235 patients (8,6 % du nombre total de patients) âgés de 65 ans et plus.

### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère ( $\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min}$  selon la formule de Cockcroft-Gault, ClCr médiane [limites] de 22 [17-29] mL/min). La pharmacocinétique du lédipasvir ne présentait aucune différence cliniquement significative entre les sujets sains et les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère ( $\text{DFGe} \geq 50 \text{ et } < 80 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), modérée ( $\text{DFGe} \geq 30 \text{ et } < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), sévère ( $\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale ( $\text{DFGe} > 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, comparativement aux patients à fonction rénale normale, l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, vs supérieure de 60 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse. L' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose de sofosbuvir administrée. La sécurité d'emploi et l'efficacité du sofosbuvir n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou IRT.

### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT C). L'exposition plasmatique au lédipasvir ( $\text{ASC}_{\text{inf}}$ ) était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et chez les patients témoins à fonction hépatique normale. L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédipasvir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (scores de CPT B et C). Par rapport aux patients à fonction hépatique normale, l' $\text{ASC}_{0-24}$  du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l' $\text{ASC}_{0-24}$  du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

### *Poids corporel*

Le poids corporel n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au sofosbuvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations. L'exposition au lédipasvir diminue lorsque le poids corporel est plus élevé, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez l'enfant (voir rubrique 4.2).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Lédipasvir

Aucun organe cible de toxicité n'a été identifié dans les études menées chez le rat et le chien avec le lédipasvir à des expositions (ASC) approximativement 7 fois supérieures à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Le léripasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang humain et test *in vivo* du micro-noyau de rat).

Le léripasvir ne s'est pas révélé cancérogène lors de l'étude menée sur 6 mois chez la souris transgénique rasH2 à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 26 fois l'exposition observée chez l'être humain. Une étude de cancérogenèse chez le rat est en cours.

Le léripasvir n'a eu pas d'effet indésirable sur l'accouplement et la fertilité. Chez les rates, le nombre moyen de corps jaunes et de sites de nidation était légèrement réduit lors d'expositions maternelles 6 fois supérieures à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée. À la dose sans effet observable, l'exposition (ASC) au léripasvir était près de 7 et 3 fois supérieure chez le mâle et la femelle, respectivement, à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le léripasvir.

Dans une étude prénatale et post-natale chez le rat à une dose toxique pour la mère, la progéniture en développement a présenté une diminution moyenne de la masse corporelle et de la prise de poids à la suite d'une exposition *in utero* (par administration à la mère) et durant l'allaitement (via le lait maternel), avec un niveau d'exposition maternelle 4 fois supérieur à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Il n'y a eu aucun effet sur la survie, le développement physique et comportemental et les performances de reproduction de la progéniture à des expositions maternelles similaires à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Après administration à des rates allaitantes, le léripasvir a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excration du léripasvir dans le lait.

#### Sofosbuvir

Dans les études de toxicologie en administration répétée menées chez le rat et le chien, des doses élevées du mélange diastéréo-isomérique 1:1 ont eu des effets hépatiques (chien), cardiaques (rats), et gastro-intestinaux (chien). L'exposition au sofosbuvir dans les études menées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase. Cependant, l'exposition au métabolite principal, le GS-331007, à des doses provoquant des effets indésirables était 16 fois (rat) et 71 fois (chien) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de toxicité chronique à des expositions 5 fois (rat) et 16 fois (chien) supérieures à l'exposition clinique. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de cancérogenèse de 2 ans à des expositions 17 fois (souris) et 9 fois (rat) supérieures à l'exposition clinique.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang humain et test *in vivo* du micro-noyau de souris).

Les études de cancérogenèse menées chez la souris et le rat n'ont pas révélé de potentiel cancérogène du sofosbuvir lorsqu'il était administré à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez la souris et 750 mg/kg/jour chez le rat. Dans ces études, l'exposition au GS-331007 était jusqu'à 17 fois (souris) et 9 fois (rat) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

Le sofosbuvir ne s'est pas montré tératogène chez le rat et le lapin, et n'a pas eu d'effet sur la viabilité embryofœtale, ni sur la fertilité chez le rat. Aucun effet sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture n'a été rapporté chez le rat. Dans les études menées chez le lapin, l'exposition au sofosbuvir était 6 fois supérieure à l'exposition clinique attendue. Dans les études menées chez le rat, les expositions au principal métabolite humain étaient approximativement 5 fois supérieures à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

Les produits dérivés du sofosbuvir traversent le placenta des rates gestantes et passent dans le lait des rates allaitantes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé nu

Copovidone  
Lactose monohydraté  
Cellulose micro-cristalline  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Enrobage

Alcool polyvinyle  
Dioxyde de titane  
Macrogol 3350  
Talc  
Laque aluminique de Jaune orangé S (E110)

### **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.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés d'Harvoni sont conditionnés en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) avec un système de fermeture de sécurité enfant en polypropylène, contenant 28 comprimés pelliculés, avec du Silicagel comme déshydratant et un tampon de polyester.

Les présentations suivantes sont disponibles : boîtes en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés et boîtes en carton contenant 84 comprimés pelliculés (3 flacons de 28).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **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**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

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

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

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

Date de première autorisation : 17 novembre 2014

**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(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

## **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 (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **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 réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Afin d'évaluer le risque de récidive du carcinome hépatocellulaire associé à Harvoni, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude devra être soumis pendant le :	2ème trimestre de l'année 2021

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés  
lédipasvir/sofosbuvir

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de la laque aluminique de Jaune orangé S (E110). Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés.  
84 (3 flacons de 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 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**

Gilead Sciences International Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

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

EU/1/14/958/001 28 comprimés pelliculés  
EU/1/14/958/002 84 (3 flacons de 28) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Harvoni [Emballage extérieur uniquement]

## **B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés lédipasvir/sofosbuvir**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veuillez 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 qu'Harvoni et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Harvoni ?
3. Comment prendre Harvoni ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Harvoni ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Harvoni et dans quel cas est-il utilisé ?**

Harvoni est un médicament contenant les principes actifs lédipasvir et sofosbuvir dans un seul comprimé. Il est administré pour traiter l'infection chronique (à long terme) par le virus de l'hépatite C chez l'adulte (18 ans et plus).

L'hépatite C est une infection du foie due à un virus. Les principes actifs contenus dans le médicament agissent ensemble en bloquant deux protéines différentes dont le virus a besoin pour se développer et se reproduire, ce qui permet d'éliminer définitivement l'infection de l'organisme.

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

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez en même temps qu'Harvoni. Si vous avez des questions à propos des médicaments que vous prenez, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Harvoni ?**

**Ne prenez jamais Harvoni**

- **Si vous êtes allergique** au lédipasvir, au sofosbuvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).

→ Si cela vous concerne, **ne prenez jamais Harvoni et prévenez immédiatement votre médecin.**

- Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
  - rifampicine et rifabutine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
  - millepertuis (*Hypericum perforatum* ; un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
  - carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
  - rosuvastatine (un médicament utilisé pour traiter l'excès de cholestérol).

### Avertissements et précautions

Votre médecin saura si vous êtes concerné(e) par l'une des situations suivantes. Elles seront prises en compte avant que le traitement par Harvoni soit débuté.

- Autres problèmes hépatiques outre l'hépatite C, par exemple
  - si vous êtes en attente d'une greffe du foie ;
  - si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement ;
- Problèmes rénaux, car Harvoni n'a pas été totalement étudié chez les patients atteints de problèmes rénaux graves ;
- Traitement en cours pour une infection par le VIH, car il se peut que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement.

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

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque (votre médecin peut envisager un traitement alternatif si vous avez pris ce médicament).

**Informez immédiatement votre médecin** si vous prenez un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- essoufflement
- étourdissement
- palpitations
- évanouissement

### Analyses de sang

Votre médecin fera pratiquer des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Harvoni, de manière à ce que :

- votre médecin puisse déterminer si vous pouvez prendre Harvoni et pendant combien de temps ;
- votre médecin puisse confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus le virus de l'hépatite C.

### Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans. L'utilisation d'Harvoni chez les enfants et les adolescents n'a pas encore été étudiée.

### Autres médicaments et Harvoni

**Informez votre médecin ou pharmacien** si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

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.

Si vous avez des doutes sur la prise d'autres médicaments, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

## Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Harvoni.

- **Ne prenez aucun autre médicament contenant du sofosbuvir, l'un des principes actifs contenus dans Harvoni.**
- **Ne prenez aucun de ces médicaments avec Harvoni :**
  - **rifapentine** (antibiotique utilisé pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
  - **oxcarbazépine** (un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
  - **siméprévir** (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C) ;
  - **tipranavir** (utilisé pour traiter l'infection par le VIH).

La prise d'Harvoni avec l'un de ces médicaments peut rendre Harvoni moins efficace ou aggraver tout effet indésirable des médicaments.

## Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- **l'amiodarone**, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque ;
- **fumarate de ténofovir disoproxil** ou tout médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, utilisé pour traiter l'infection par le VIH ;
- **digoxine**, utilisée pour traiter les maladies cardiaques ;
- **dabigatran**, utilisé pour fluidifier le sang ;
- **statines**, utilisées pour traiter l'excès de cholestérol.

La prise d'Harvoni avec l'un de ces médicaments peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou aggraver tout effet indésirable. Votre médecin devra éventuellement vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez.

- **Demandez conseil à un médecin ou pharmacien** si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter **les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques**. Il peut s'agir de :
  - antiacides (comme l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium). Ceux-ci doivent être pris au moins 4 heures avant ou 4 heures après Harvoni ;
  - inhibiteurs de la pompe à protons (comme l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole). Ceux-ci doivent être pris au même moment qu'Harvoni. Ne prenez pas d'inhibiteurs de la pompe à protons avant Harvoni. Votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez ;
  - antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (comme la famotidine, la cimétidine, la nizatidine ou la ranitidine). Votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez.

Ces médicaments peuvent réduire la quantité de léridipasvir dans votre sang. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin vous prescrira un autre médicament pour les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques, ou vous fera des recommandations pour que vous sachiez quand et comment prendre ce médicament.

## Grossesse et contraception

Les effets d'Harvoni pendant la grossesse 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.

Il convient d'éviter toute grossesse si Harvoni est pris en même temps que la ribavirine. La ribavirine peut être très nocive pour l'enfant à naître. Par conséquent, vous et votre partenaire devez prendre des précautions spécifiques au cours de vos rapports sexuels s'il est possible qu'une grossesse survienne.

- Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant, et durant un certain temps après, le traitement par Harvoni en association avec la ribavirine. Il est très important que vous lisiez la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine avec grande

attention. Demandez à votre médecin une méthode de contraception efficace qui vous convienne.

- Si vous ou votre partenaire débutez une grossesse pendant le traitement par Harvoni et la ribavirine ou dans les mois qui suivent, vous devez contacter votre médecin immédiatement.

#### Allaitement

**N'alliez pas pendant le traitement par Harvoni.** On ignore si le lédipasvir ou le sofosbuvir, les deux principes actifs d'Harvoni, passent dans le lait maternel.

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigué(e) après avoir pris votre médicament.

#### Harvoni contient du lactose

- **Informez votre médecin si vous avez une intolérance au lactose ou à d'autres sucres.** Harvoni contient du lactose monohydraté. Si vous présentez une intolérance au lactose ou si vous avez été informé(e) d'une intolérance à d'autres sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### Harvoni contient de la laque aluminique de Jaune orangé S (E110)

- **Informez votre médecin si vous êtes allergique à la laque aluminique de Jaune orangé S,** également appelée « E110 », avant de prendre ce médicament.

### 3. Comment prendre Harvoni ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Dose recommandée

La dose recommandée est d'**un comprimé une fois par jour**. Votre médecin vous dira pendant combien de semaines vous devez prendre Harvoni.

Avalez le comprimé entier, avec ou sans nourriture, sans le croquer, l'écraser ou le casser car il a un goût très amer. Si vous avez du mal à avaler des comprimés, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

**Si vous prenez un antiacide**, prenez-le au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après Harvoni.

**Si vous prenez un inhibiteur de la pompe à protons**, prenez-le au même moment qu'Harvoni. Ne le prenez pas avant Harvoni.

**Si vous vomissez après la prise d'Harvoni**, cela peut modifier la quantité d'Harvoni dans votre sang. Ceci peut rendre Harvoni moins efficace.

- Si vous vomissez **moins de 5 heures** après la prise d'Harvoni, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 5 heures** après la prise d'Harvoni, il est inutile de prendre un autre comprimé : attendez l'heure de la prochaine prise.

#### Si vous avez pris plus d'Harvoni que vous n'auriez dû

Si vous prenez par accident une dose supérieure à la dose recommandée, vous devez contacter immédiatement votre médecin ou le service d'Urgences le plus proche, pour conseil. Conservez le flacon de comprimés avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

#### Si vous oubliez de prendre Harvoni

Il est important de ne pas oublier de dose de ce médicament.

Si vous oubliez de prendre une dose, la conduite à tenir dépend du temps écoulé depuis votre dernière prise d'Harvoni :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle d'Harvoni, vous devez prendre le comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- **Si plus de 18 heures** se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle d'Harvoni, attendez et prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas une double dose (deux doses proches l'une de l'autre).

#### **N'arrêtez pas de prendre Harvoni**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous le dit. Il est très important d'effectuer la totalité du traitement pour que le médicament ait la meilleure chance de traiter votre infection par le virus de l'hépatite C.

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables. Si vous prenez Harvoni, vous pouvez présenter un ou plusieurs des effets indésirables suivants :

##### **Effets indésirables très fréquents**

(peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- sensation de fatigue

##### **Effets indésirables fréquents**

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- éruption cutanée

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

**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 Harvoni ?**

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 le flacon et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'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 Harvoni**

- **Les principes actifs sont** le lédipasvir et le sofosbuvir. Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir.
- **Les autres composants sont :**  
*Comprimé nu :*  
Copovidone, lactose monohydraté, cellulose micro-cristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

#### *Enrobage :*

Alcool polyvinyle, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, laque aluminique de Jaune orangé S (E110)

### **Qu'est-ce qu'Harvoni et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés sont en forme de losange, de couleur orange, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7985 ». Le comprimé mesure 19 mm de long et 10 mm de large.

Chaque flacon contient un déshydratant (Silicagel) qui doit être gardé dans le flacon pour mieux protéger les comprimés. Le Silicagel est contenu dans un sachet ou une cartouche spécifique et ne doit pas être avalé.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- boîte en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés
- boîte en carton contenant 3 flacons de 28 (84) comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

### **Fabricant**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Česká republika**  
Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**  
Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Ελλάδα**  
Gilead Sciences Ελλάς M.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**  
Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**  
Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**  
Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**  
Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825999

**Ísland**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**  
Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**  
Gilead Sciences Ελλάς M.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Magyarország**  
Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**  
Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Nederland**  
Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**  
Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**  
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Portugal**  
Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**  
Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**  
Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**  
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**  
Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**  
Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**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>.