

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés
Harvoni 45 mg/200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés

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

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 157 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 47 microgrammes de Jaune orangé S.

Harvoni 45 mg/200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lédirasvir et 200 mg de sofosbuvir.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 78 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés

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

Harvoni 45 mg/200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, en forme de capsule, de couleur blanche, de dimensions 14 mm × 7 mm environ, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « HRV ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Harvoni est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus (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 d'Harvoni chez les adultes est de 90 mg/400 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

La dose recommandée d'Harvoni chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus dépend du poids du patient (comme décrit dans le tableau 2) et peut être prise avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Une formulation d'Harvoni en granulés est disponible pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus qui ont des difficultés à avaler des comprimés pelliculés. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'Harvoni 33,75 mg/150 mg ou 45 mg/200 mg granulés.

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

Population de patients (incluant les patients co-infectés par le VIH)	Traitement et durée
<i>Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus^a atteints d'HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6</i>	
Patients sans cirrhose	Harvoni pendant 12 semaines. - 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).
Patients avec cirrhose compensée	Harvoni + ribavirine ^{b,c} pendant 12 semaines ou Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines. - 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).
Patients en situation de post-transplantation hépatique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Harvoni + ribavirine ^{b,c} pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1). - La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 12 semaines (chez les patients sans cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients avec cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients <u>inéligibles ou intolérants à la ribavirine</u> .
Patients avec cirrhose décompensée, quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation	Harvoni + ribavirine ^d pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1). - La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
<i>Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus^a atteints d'HCC de génotype 3</i>	
Patients avec cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	Harvoni + ribavirine ^b pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1).

a Voir le tableau 2 pour les recommandations posologiques en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

b Adultes : ribavirine en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg), administrée par voie orale en deux doses fractionnées avec de la nourriture.

c Patients pédiatriques : pour les recommandations posologiques de la ribavirine, voir le tableau 4 ci-dessous.

d Pour les recommandations posologiques de la ribavirine chez les patients adultes avec cirrhose décompensée, voir le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 2 : Posologie pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus utilisant les comprimés d'Harvoni*

Poids corporel (kg)	Posologie des comprimés d'Harvoni	Dose quotidienne de lédipasvir/sofosbuvir
≥ 35	un comprimé de 90 mg/400 mg une fois par jour ou deux comprimés de 45 mg/200 mg une fois par jour	90 mg/400 mg/jour
17 à < 35	un comprimé de 45 mg/200 mg une fois par jour	45 mg/200 mg/jour

* Harvoni est également disponible en granulés pour une utilisation chez les patients pédiatriques atteints d'HCC âgés de 3 ans et plus (voir rubrique 5.1). Il est déconseillé aux patients pesant moins de 17 kg de prendre des comprimés. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'Harvoni 33,75 mg/150 mg ou 45 mg/200 mg granulés.

Tableau 3 : Guide d'administration des doses de ribavirine en cas d'administration avec Harvoni chez les patients adultes avec cirrhose décompensée

Patient	Dose de ribavirine*
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant la transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour ceux pesant ≥ 75 kg
Cirrhose avec un score de CPT C avant la transplantation Cirrhose avec un score de CPT B ou C après la transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine

* Si une dose normalisée de ribavirine (selon le poids et la fonction rénale) ne peut être atteinte pour des raisons de tolérance, un traitement de 24 semaines par Harvoni + ribavirine doit être envisagé afin de minimiser le risque de rechute.

Chez les adultes, en cas d'ajout de la ribavirine à Harvoni, se reporter également au Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, la posologie suivante de ribavirine est recommandée. La ribavirine est répartie en deux doses quotidiennes et administrée avec de la nourriture :

Tableau 4 : Guide d'administration des doses de ribavirine en cas d'administration avec Harvoni chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

Poids corporel, kg	Dose de ribavirine*
< 47	15 mg/kg/jour
47 à 49	600 mg/jour
50-65	800 mg/jour
66-74	1 000 mg/jour
> ou = 75	1 200 mg/jour

* La dose quotidienne de ribavirine dépend du poids et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées avec de la nourriture.

Modification de la dose de ribavirine chez les adultes 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 5 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 5 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine co-administrée avec Harvoni chez les adultes

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour 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 ≥ 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).

Population pédiatrique âgée de moins de 3 ans

La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Oubli de doses

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.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse. Harvoni peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 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 lédiripasvir/sofosbuvir ont été établies chez les patients avec cirrhose décompensée (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) 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 (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine et millepertuis). 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 adultes 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 ou naïfs de tout traitement avec cirrhose (voir rubrique 4.2). Dans l'infection de génotype 3, l'utilisation de Harvoni (toujours en association avec la ribavirine) doit uniquement être envisagée pour les patients dont on estime qu'ils sont à haut risque de progression clinique de la maladie et qui ne disposent pas d'options de traitement alternatives.

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Harvoni chez les adultes 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 mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

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 que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

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

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent 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.

Utilisation chez les patients diabétiques

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

Co-infection par 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.

Traitement 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

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et d'IRT nécessitant une hémodialyse. Harvoni peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). 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).

Adultes avec 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 avec 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 lédirasvir 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 rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

L'utilisation d'Harvoni n'est pas recommandée chez les enfants âgés de < 3 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, le Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques. Il contient également du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Harvoni contenant du lédirasvir 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 lédirasvir 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.

Effet potentiel d'autres médicaments sur Harvoni

Le lédipasvir 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 carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, la rifabutine et le millepertuis) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de l'association lédipasvir/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 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 4.4). La co-administration de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du lédipasvir 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 lédipasvir/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 (INR).

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

La pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par le foie (par exemple les agents immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine) peut être affectée par les modifications de la fonction hépatique qui surviennent au cours d'un traitement par AAD en lien avec la clairance du virus VHC.

Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments

Le tableau 6 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 lédipasvir/sofosbuvir, soit avec le lédipasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 6 : 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 _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ		
		La solubilité du lédipasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du lédipasvir.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<i>Antiacides</i>		
p. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Augmentation du pH gastrique)	Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Harvoni.
<i>Antagonistes des récepteurs H₂</i>		
Famotidine (40 mg dose unique)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^c / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^{e, d} Famotidine administrée en même temps qu'Harvoni ^d Cimétidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e	Lédipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69-0,93) ↔ ASC 0,89 (0,76-1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88-1,50) ↔ ASC 1,11 (1,00-1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97-1,14) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,11) (Augmentation du pH gastrique)	Les antagonistes des récepteurs H ₂ 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)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^c / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^{e, d} Famotidine administrée 12 heures avant Harvoni ^d	Lédipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69-1,00) ↔ ASC 0,98 (0,80-1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76-1,32) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07-1,20) ↔ ASC 1,06 (1,01-1,12) (Augmentation du pH gastrique)	
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^c / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^e Oméprazole administré en même temps qu'Harvoni Lansoprazole ^e Rabéprazole ^e Pantoprazole ^e Ésoméprazole ^e	Lédipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61-1,30) ↓ ASC 0,96 (0,66-1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88-1,42) ↔ ASC 1,00 (0,80-1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 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.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
ANTIARHYTHMIQUES		
Amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone, de sofosbuvir et de lédipasvir inconnu.	La co-administration d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. 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.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran éxétilate	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 éxétilate 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	Interaction non étudiée.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Harvoni.
ANTICONVULSIVANTS		
Phénobarbital Phénytoïne	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir <i>Observé :</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43-0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46-0,59) C _{min} (ND/SO) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97-1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,04) C _{min} (ND/SO) (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la carbamazépine (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
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).
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^d	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> Rifampicine ↔ C _{max} ↔ ASC ↔ C _{min} <i>Observé :</i> Lédipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56-0,76) ↓ ASC 0,41 (0,36-0,48) (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) ^d	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> Rifampicine ↔ C _{max} ↔ ASC ↔ C _{min} <i>Observé :</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24-0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88-1,03) (Induction de la P-gp)	
Rifabutine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir <i>Observé :</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,64 (0,53-0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63-0,91) C _{min} (ND/SO) GS-331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03-1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95-1,12) C _{min} (ND/SO) (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la rifabutine (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Une telle co-administration est déconseillée.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam (2,5 mg dose unique)/ lédipasvir (90 mg dose unique) Lédipasvir (90 mg une fois par jour)	<i>Observé :</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00-1,14) ↔ ASC 0,99 (0,95-1,04) (Inhibition du CYP3A) Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87-1,04) ↔ ASC 0,89 (0,84-0,95) (Induction du CYP3A) <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du midazolam n'est nécessaire.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) ^c / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^{c, d}	Éfavirenz ↔ C _{max} 0,87 (0,79-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83-0,99) Emtricitabine ↔ C _{max} 1,08 (0,97-1,21) ↔ ASC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98-1,11) Ténofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56-2,04) ↑ ASC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32-2,97) Lédipasvir ↓ C _{max} 0,66 (0,59-0,75) ↓ ASC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57-0,76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,94 (0,81-1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76-0,96) ↔ ASC 0,90 (0,83-0,97) ↔ C _{min} 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. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<p>Emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/ 25 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédirasvir (90 mg une fois par jour)^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour)^{c, d}</p>	<p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,98-1,06) ↔ ASC 1,05 (1,02-1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97-1,15)</p> <p>Rilpivirine ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 1,02 (0,94-1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03-1,21)</p> <p>Ténofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25-1,39) ↑ ASC 1,40 (1,31-1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74-2,10)</p> <p>Lédirasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95-1,07) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08-1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93-1,20) ↔ ASC 1,10 (1,01-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01-1,11) ↔ ASC 1,15 (1,11-1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13-1,24)</p>	<p>Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.</p>
<p>Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédirasvir (90 mg une fois par jour)^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour)^{c, d}</p>	<p>Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,85-0,94)</p> <p>Lamivudine ↔ C_{max} 0,93 (0,87-1,00) ↔ ASC 0,94 (0,90-0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05-1,20)</p> <p>Lédirasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01-1,19) ↔ ASC 1,18 (1,10-1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17-1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85-1,35) ↔ ASC 1,21 (1,09-1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94-1,07) ↔ ASC 1,05 (1,01-1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01-1,14)</p>	<p>Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'abacavir/ lamivudine n'est nécessaire.</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH		
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/ 100 mg une fois par jour)/ lédirpasvir (90 mg une fois par jour) ^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00-1,15) ↔ ASC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58-1,93)</p> <p>Lédipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78-2,20) ↑ ASC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08-2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88-1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08-1,19) ↔ ASC 1,23 (1,18-1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21-1,36)</p>	<p>Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'atazanavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire.</p> <p>Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, voir ci-dessous.</p>
<p>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)/ lédirpasvir (90 mg une fois par jour)^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour)^{c, d}</p> <p>Administration simultanée^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45-1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79-0,93) ↔ ASC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27-1,64)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 0,98 (0,94-1,02) ↔ ASC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96-1,12)</p> <p>Ténofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37-1,58) ↔ ASC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38-1,57)</p> <p>Lédipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54-1,84) ↑ ASC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91-2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88-1,15) ↔ ASC 1,11 (1,02-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12-1,23) ↔ ASC 1,31 (1,25-1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34-1,49)</p>	<p>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.</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> <p>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.</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max} et la C_{min}^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ lédirpasvir (90 mg une fois par jour) ^d	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88-1,19) ↔ ASC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p> <p>Lédirpasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34-1,56) ↑ ASC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29-1,51)</p>	<p>Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du darunavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire.</p> <p>Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, voir ci-dessous.</p>
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78-0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30)</p>	
<p>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)/ lédirpasvir (90 mg une fois par jour)^e/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)^{c, d}</p> <p>Administration simultanée^f</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96-1,06) ↔ ASC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98-1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01-1,35) ↔ ASC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34-1,63)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,96-1,08) ↔ ASC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97-1,10)</p> <p>Ténofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54-1,74) ↑ ASC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49-1,70)</p> <p>Lédirpasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99-1,24) ↔ ASC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04-1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,65-0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04-1,16) ↔ ASC 1,20 (1,16-1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20-1,32)</p>	<p>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.</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>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max} et la C_{min}^{a, 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.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) ^d	Raltégravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66-1,02) ↔ ASC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90-1,46) Lédipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85-1,00) ↔ ASC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C _{min} 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) ^d	Raltégravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81-1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99-1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97-1,08)	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, 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)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) ^c / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^c	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i> ↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir</p> <p><i>Observé :</i> Eltivégravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82-0,95) ↔ ASC 1,02 (0,95-1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23-1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18-1,32) ↑ ASC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47-5,22)</p> <p>Lédipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51-1,75) ↑ ASC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76-2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14-1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21-1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22-1,44) ↑ ASC 1,44 (1,41-1,48) ↑ C_{min} 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> ↔ Dolutégravir ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis	<p>Interaction non étudiée.</p> <p><i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induction de la P-gp)</p>	Harvoni est contre-indiqué avec le millepertuis (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE		
Rosuvastatine ^g	<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 rhabdomyolyse. 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. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Pravastatine ^g	↑ 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).
<i>ANALGÉSIIQUES NARCOTIQUES</i>		
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) ^d	R-méthadone ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77-1,14) S-méthadone ↔ C _{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74-1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00-1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89-1,22)	
<i>IMMUNOSUPPRESSEURS</i>		
Ciclosporine ^g	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Lédipasvir ↔ Ciclosporine	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de la ciclosporine n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et une éventuelle adaptation posologique de la ciclosporine peuvent être nécessaires.
Ciclosporine (600 mg dose unique)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) ^h	Ciclosporine ↔ C _{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20)	

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

- 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.
- Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.
- Administré sous la forme d'Harvoni.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.
- Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.
- 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.
- Cette étude a été conduite en présence de deux autres agents antiviraux à action directe.
- 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 chez l'adulte

L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Harvoni est notamment basée sur les données poolées issues des études cliniques de phase 3, sans groupe témoin, qui ont inclus 1 952 patients ayant reçu Harvoni pendant 8, 12 ou 24 semaines (dont 872 patients ayant reçu Harvoni en association avec la ribavirine).

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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Harvoni (tableau 7). 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 7 : 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	éruption cutanée
Inconnue	angioœdème
<i>Troubles généraux :</i>	
Très fréquent	fatigue

Adultes avec 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 deux études en ouvert (SOLAR-1 et SOLAR-2) chez des adultes présentant une maladie hépatique décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les patients avec 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 15 % des patients.

Les agents immunosuppresseurs ont été modifiés chez 7 % des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'association lédipasvir/sofosbuvir a été administrée pendant 12 semaines à 18 patients présentant une HCC de génotype 1 et une insuffisance rénale sévère dans une étude en ouvert (étude 0154). Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

La sécurité d'Harvoni a été évaluée dans une étude non contrôlée de 12 semaines incluant 95 patients présentant une IRT nécessitant une dialyse (étude 4063). Dans ce contexte, l'exposition au métabolite GS-331007 du sofosbuvir est multipliée par 20, dépassant les niveaux auxquels des effets indésirables ont été observés au cours des essais précliniques. Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables et des décès n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients présentant une IRT.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus sont basées sur les données issues d'une étude clinique en ouvert de phase 2 (étude 1116) qui a inclus 226 patients ayant été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 ou 24 semaines, ou par l'association lédipasvir/sofosbuvir plus ribavirine pendant 24 semaines. Les effets indésirables observés concordaient avec ceux observés dans les études cliniques sur l'association lédipasvir/sofosbuvir chez l'adulte (voir tableau 7).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

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

Affections cutanées

Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

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 lédipasvir 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 lédirasvir 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 : J05AP51

Mécanisme d'action

Le lédirasvir 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 lédirasvir 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 lédirasvir 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 polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Activité antivirale

Les valeurs de Concentration Efficace CE₅₀ du lédirasvir et du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5A et de NS5B provenant d'isolats cliniques sont présentées en détail dans le tableau 8. 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 lédirasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

Tableau 8 : Activité du lédirasvir et du sofosbuvir contre les réplicons chimériques

Génotype des réplicons	Activité du lédirasvir (CE ₅₀ , nM)		Activité du sofosbuvir (CE ₅₀ , nM)	
	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5A Médiane (limites) ^a	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5B Médiane (limites) ^a
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 ^b	-	15 ^b	-
Génotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Génotype 4a	0,39	-	40	-
Génotype 4d	0,60	-	-	-
Génotype 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Génotype 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Génotype 6e	264 ^b	-	-	-

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

b. Les réplicons chimériques porteurs des gènes de la NS5A de génotypes 2b, 5a, 6a et 6e ont été utilisés pour tester le lédirasvir tandis que les réplicons 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 réplicons 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 réplicons 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 réplicons 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 réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons 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 – Adultes – 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^{ème} 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 CE₅₀ d'un facteur allant de 544 à 1 677).

Parmi les patients en situation de post-transplantation présentant une maladie hépatique compensée ou les patients présentant une maladie hépatique décompensée en situation de pré- ou de post-transplantation (études SOLAR-1 et SOLAR-2), la rechute a été associée à la détection d'au moins un des VAR suivants de la NS5A : K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D et Y93H/C chez 12/14 patients porteurs du génotype 1a, et L31M, Y93H/N chez 6/6 patients porteurs du génotype 1b.

Une substitution E237G de la NS5B a été détectée chez 3 patients (1 de génotype 1b et 2 de génotype 1a) dans les études de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2) et 3 patients présentant une infection par le génotype 1a dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2 au moment de la rechute. La substitution E237G a

montré une diminution de la sensibilité au sofosbuvir d'un facteur de 1,3 dans l'essai réplicon du génotype 1a. La signification clinique de cette substitution n'est actuellement pas connue.

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 cliniques » 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 les études cliniques – Adultes – 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. Dans l'étude SOLAR-2, un patient au génotype 4d a développé une substitution E237G de NS5B au moment de la rechute. La signification clinique de cette substitution n'est actuellement pas connue.

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

Adultes – 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 cliniques »).

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 ≤ 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 ≤ 100 .

Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine chez des patients préalablement traités avec 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.

Parmi les patients en situation de post-transplantation présentant une maladie hépatique compensée (études SOLAR-1 et SOLAR-2), aucune rechute n'est survenue chez les patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A (n = 23) après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine. Parmi les patients présentant une maladie hépatique décompensée (en situation de pré- et de post-transplantation), 4/16 patients (25 %) porteurs de VAR de la NS5A conférant une résistance d'un facteur > 100 ont présenté une récurrence après un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, à comparer avec 7/120 (6 %) chez ceux non porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A ou de VAR conférant une variation d'un facteur ≤ 100.

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.

Adultes – 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.

Patients pédiatriques

La présence de VAR de la NS5A et/ou NS5B pré-traitement n'a pas eu d'impact sur la réponse au traitement, car tous les patients porteurs de VAR pré-traitement ont obtenu une RVS12 et RVS24. Un patient âgé de 8 ans infecté par le VHC de génotype 1a n'ayant pas obtenu une RVS12 ne présentait aucun VAR de la NS5A ou de la NS5B à l'inclusion et a présenté un VAR Y93H de la NS5A lors de la rechute.

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 cliniques

L'efficacité du 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 9 : 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) ^a
Génotype IL28CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest^b</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 10 : 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 ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Autres ^b	< 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 11 : Taux de rechute en fonction des caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3, population en situation d'échec virologique*

	LDV/SOF 8 semaines (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 210)	LDV/SOF 12 semaines (n = 211)
<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^a</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 avec 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 12 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-1

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 sem aines (n = 217)	LDV/SOF 24 semain es (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 sem aines (n = 217)	TOTAL (n = 865)
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 ^a	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^b</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 13 : Taux de réponse dans l'étude ION-1

	LDV/SOF 12 semaines (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 217)	LDV/SOF 24 semaines (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 217)
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 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Rechute ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Autres ^c	< 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^d</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 14 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-2

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 111)	TOTAL (n = 440)
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) ^a
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
Génotype IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 111)	TOTAL (n = 440)
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 15 : Taux de réponse dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)
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 ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Autres ^b	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) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Oui ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Traitement 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 16 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 16 : Taux de rechute pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)
Nombre de patients présentant une réponse à la fin du traitement	108	111	109	110
<i>Cirrhose</i>				
Non	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	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^c</i>				
Non	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)
Oui	24 % (4/17) ^c	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

- Ces 4 patients non cirrhotiques ayant connu une rechute présentaient tous à l'inclusion des polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A.
- Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.
- L'analyse (par méthode sensible deep-sequencing) incluait les polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A qui conféraient une altération de la CE₅₀ 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).
- Tous ces patients (3/3) avaient une cirrhose.
- Aucun de ces patients (0/4) n'avait de cirrhose.
- 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 avec cirrhose – SIRIUS – Génotype 1

SIRIUS a inclus des patients avec 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 ± PEG-IFN

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine ± 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 ± un inhibiteur de protéase du VHC ou par sofosbuvir + ribavirine ± 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 raltégravir.

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 17 : Taux de réponse dans l'étude ION-4.

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

SOLAR-1 et SOLAR-2 étaient deux études cliniques en ouvert ayant évalué un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 et 4 ayant subi une transplantation hépatique et/ou présentant une maladie hépatique décompensée. Les deux études avaient un schéma identique. Les patients étaient recrutés dans l'un des sept groupes possibles en fonction de leur statut de transplantation hépatique et de la sévérité de l'insuffisance hépatique (voir le tableau 18). Les patients avec un score de CPT > 12 étaient exclus. Au sein de chaque groupe, les patients étaient randomisés en deux groupes égaux selon un rapport de 1/1 pour recevoir l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Parmi les 670 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (limites : 21 à 81) ; 77 % des patients étaient de sexe masculin ; 91 % étaient caucasiens ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (limites : 18 à 49 kg/m²) ; 94 % et 6 % présentaient une infection par VHC de génotype 1 et 4, respectivement ; 78 % des patients avaient connu un échec à un traitement antérieur du VHC. Parmi les patients avec cirrhose décompensée (en situation de pré- ou de post-transplantation), 64 % et 36 % présentaient un score de CPT B et C à la sélection, respectivement, 24 % avaient un score de MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) à l'inclusion supérieur à 15.

Tableau 18 : Taux de réponse combinés (RVS12) dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 307)^{a,b}
	RVS	RVS
<i>Pré-transplantation</i>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
<i>Post-transplantation</i>		
Score Métavir F0-F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A ^c	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B ^c	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C ^c	57 % (4/7)	78 % (7/9)
HCF	100 % (7/7)	100 % (4/4)

- a. Douze patients transplantés avant la 12^e semaine post-traitement avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à la dernière mesure avant la transplantation ont été exclus.
b. Deux patients sans cirrhose décompensée et n'ayant pas non plus reçu de transplantation hépatique ont été exclus en raison de leur non-satisfaction aux critères d'inclusion de l'un des groupes de traitement.
c. CPT = Child-Pugh-Turcotte. HCF = hépatite cholestatique fibrosante. 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).

Quarante patients présentant une HCC de génotype 4 ont été recrutés dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2, 92 % (11/12) chez les patients ayant une RVS12, 100 % (10/10) chez les patients en situation de post-transplantation sans cirrhose décompensée et 60 % (6/10) et 75 % (6/8) chez des patients avec cirrhose décompensée (en situation de pré-ou post-transplantation) traités pendant 12 ou 24 semaines, respectivement. Parmi les 7 patients n'ayant pas obtenu une RVS12, 3 ont connu une rechute et tous présentaient une cirrhose décompensée et avaient été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines.

Les variations des scores de MELD et de CPT entre l'inclusion et la 12^e semaine post-traitement ont été analysées pour tous les patients avec cirrhose décompensée (en situation de pré- ou post-transplantation) ayant obtenu une RVS12 et pour lesquels des données étaient disponibles (n = 123) pour évaluer l'effet de la RVS12 sur la fonction hépatique.

Variation du score de MELD : Parmi ceux ayant obtenu une RVS12 avec un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, 57 % (70/123) et 19 % (23/123) ont connu une amélioration ou une absence de variation du score de MELD entre l'inclusion et la 12^e semaine post-traitement, respectivement ; parmi les 32 patients dont le score de MELD était ≥ 15 à l'inclusion, 59 % (19/32) avaient un score de MELD < 15 à la 12^e 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 et de la classe de CPT : Parmi ceux ayant obtenu une RVS12 avec un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, 60 % (74/123) et 34 % (42/123) ont connu une amélioration ou une absence de variation des scores de CPT entre l'inclusion et la 12^e semaine post-traitement, respectivement ; parmi les 32 patients avec cirrhose avec score de CPT C à l'inclusion, 53 % (17/32) ont présenté une cirrhose avec score de CPT B à la 12^e semaine post-traitement ; sur les 88 patients avec cirrhose avec score de CPT B à l'inclusion, 25 % (22/88) ont présenté une cirrhose avec un score de CPT A à la 12^e 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 cliniques 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 génotype 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 19). Dans les cas d'infection virale C par le génotype 3, le lédipasvir/sofosbuvir était administré avec ou sans ribavirine, également pendant 12 semaines (Tableau 20).

Tableau 19 : 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 ^a	RVS12		Rechute ^b
				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 20 : 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 ^a	RVS	Rechute ^a
<i>Naïfs de tout traitement</i>	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)
<i>Préalablement traités</i>	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.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'étude 0154 était une étude clinique en ouvert qui évaluait la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par l'association lédipasvir/sofosbuvir chez 18 patients infectés par le VHC de génotype 1 atteints d'insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse. À l'inclusion, deux patients présentaient une cirrhose et le DFGe moyen était de 24,9 mL/min (limites : 9,0-39,6). La RVS12 a été obtenue chez les 18 patients.

L'étude 4063 était une étude clinique en ouvert à trois bras qui évaluait 8, 12 et 24 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir chez un total de 95 patients présentant une HCC de génotypes 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) ou 6 (2 %) et une IRT nécessitant une dialyse : 45 patients infectés par le VHC de génotype 1 naïfs de traitement sans cirrhose ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8 semaines ; 31 patients infectés par le VHC de génotype 1 préalablement traités et des patients infectés par un VHC de génotypes 2, 5 et 6 naïfs de traitement ou préalablement traités, sans cirrhose ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines ; et 19 patients infectés par le VHC de génotypes 1, 2 et 4 avec cirrhose compensée ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 24 semaines. Parmi ces 95 patients, à l'inclusion, 20 % des patients présentaient une cirrhose, 22 % étaient des patients préalablement traités, 21 % avaient eu une transplantation rénale, 92 % étaient sous hémodialyse, et 8 % étaient sous dialyse péritonéale ; la durée moyenne sous dialyse était de 11,5 ans (limites : 0,2-43,0). Le taux global de RVS pour les groupes de traitement par lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines étaient de 93 % (42/45), 100 % (31/31) et 79 % (15/19) respectivement. Parmi les 7 patients n'ayant pas obtenu de RVS12, aucun n'a présenté d'échec virologique ou n'a rechuté.

Population pédiatrique

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus a été évaluée dans une étude clinique en ouvert de phase 2 qui a inclus 226 patients atteints d'HCC : 221 patients de génotype 1, 2 patients de génotype 3 et 3 patients de génotype 4 (étude 1116) (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation chez les patients pédiatriques).

Patients âgés de 12 à < 18 ans :

L'association lédipasvir/sofosbuvir a été évaluée chez 100 patients âgés de 12 à < 18 ans infectés par un VHC de génotype 1. Un total de 80 patients (n = 80) étaient naïfs de traitement, tandis que 20 patients (n = 20) avaient été préalablement traités. Tous les patients ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les patients naïfs de traitement et ceux préalablement traités. L'âge médian était de 15 ans (intervalle : 12 à 17 ans) ; 63 % des patients étaient de sexe féminin ; 91 % étaient blancs, 7 % étaient noirs et 2 % étaient asiatiques ; 13 % étaient hispaniques/latino-américains ; le poids moyen était de 61,3 kg (intervalle : 33,0 à 126,0 kg) ; 55 % avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieur ou égal à 800 000 UI/ml ; 81 % avaient une infection par le VHC de génotype 1a et 1 patient était naïf de traitement avec cirrhose connue. La majorité des patients (84 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 98 % (98 % [78/80]) chez les patients naïfs de traitement et 100 % [20/20] chez les patients préalablement traités). Un total de 2 patients sur 100 (2 %), tous deux naïfs de traitement, n'ont pas obtenu une RVS12 (les patients ayant été perdus de vue). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique.

Patients âgés de 6 à < 12 ans :

L'association lédipasvir/sofosbuvir a été évaluée chez 92 patients âgés de 6 à < 12 ans infectés par un VHC de génotype 1, 3 ou 4. Un total de 72 patients (78 %) étaient naïfs de traitement et 20 patients (22 %) avaient été préalablement traités. Quarante-neuf patients (87 patients infectés par un VHC de génotype 1 et 2 patients infectés par un VHC de génotype 4) ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines, 1 patient préalablement traité et infecté par un VHC de génotype 1 avec cirrhose a été traité par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 24 semaines, et 2 patients préalablement traités et infectés par un VHC de génotype 3 ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir plus ribavirine pendant 24 semaines.

L'âge médian était de 9 ans (intervalle : 6 à 11 ans) ; 59 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient blancs, 8 % étaient noirs et 5 % étaient asiatiques ; 10 % étaient hispaniques/latino-américains ; le poids moyen était de 32,8 kg (intervalle : 17,5 à 76,4 kg) ; 59 % avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieur ou égal à 800 000 UI/ml ; 84 % avaient une infection par le VHC de génotype 1a ; 2 patients (1 naïf de traitement, 1 préalablement traité) présentaient une cirrhose connue. La majorité des patients (97 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS était de 99 % (99 % [88/89], 100 % [1/1] et 100 % [2/2] chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines, par lédipasvir/sofosbuvir pendant 24 semaines et par lédipasvir/sofosbuvir plus ribavirine pendant 24 semaines, respectivement). Le patient naïf de traitement infecté par le VHC de génotype 1 avec cirrhose qui était traité par Harvoni pendant 12 semaines n'a pas obtenu de RVS12 et a rechuté.

Patients âgés de 3 à < 6 ans :

L'association lédipasvir/sofosbuvir a été évaluée chez 34 patients âgés de 3 à < 6 ans infectés par un VHC de génotype 1 (n = 33) ou de génotype 4 (n = 1). Tous les patients étaient naïfs de traitement et ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. L'âge médian était de 5 ans (intervalle : 3 à 5 ans) ; 71 % des patients étaient de sexe féminin ; 79 % étaient blancs, 3 % étaient noirs et 6 % étaient asiatiques ; 18 % étaient hispaniques/latino-américains ; le poids moyen était de 19,2 kg (intervalle : 10,7 à 33,6 kg) ; 56 % avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieur ou

égal à 800 000 UI/ml ; 82 % avaient une infection par le VHC de génotype 1a ; aucun patient ne présentait de cirrhose connue. Tous les patients (100 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS était de 97 % (97 % [32/33] chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et 100 % [1/1] chez les patients infectés par un VHC de génotype 4). Un patient qui a arrêté prématurément le traitement à l'étude après cinq jours en raison d'un goût anormal du médicament n'a pas obtenu de RVS.

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'ASC₀₋₂₄ 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_{max} à l'équilibre pour le lédipasvir, le sofosbuvir et le GS-331007 était respectivement de 323, 618 et 707 ng/mL. L'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} 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'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} 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_{0-inf} du sofosbuvir d'un facteur 2 environ, mais n'a pas modifié significativement la C_{max} 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 [¹⁴C]-lédipasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-lédipasvir, la récupération totale moyenne de la radioactivité [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-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_{max} 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 lédirasvir, au sofosbuvir ou au GS-331007. Les études cliniques de l'association lédirasvir/sofosbuvir ont inclus 235 patients (8,6 % du nombre total de patients) âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux composants d'Harvoni en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 21.

Tableau 21 : Effet de divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir, GS-331007 et lédirasvir en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC		
	IR légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/ min/ 1,73 m ²)	IR modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/ min/ 1,73 m ²)	IR sévère (DFGe < 30 mL/ min/ 1,73 m ²)	IRT nécessitant une dialyse		IR sévère (DFGe < 30 mL/m in/ 1,73 m ²)	IRT nécessitant une dialyse
				administré 1 h avant la dialyse	administré 1 h après la dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois ↑	2,1 fois ↑	2,7 fois ↑	1,3 fois ↑	1,6 fois ↑	~2 fois ↑	1,9 fois ↑
GS-331007	1,6 fois ↑	1,9 fois ↑	5,5 fois ↑	≥ 10 fois ↑	≥ 20 fois ↑	~6 fois ↑	23 fois ↑
Lédirasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 fois ↑

↔ indique qu'il n'y a eu aucun changement cliniquement significatif de l'exposition au lédirasvir.

La pharmacocinétique du lédirasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédirasvir chez des patients adultes non infectés par le VHC atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault, ClCr médiane [limites] de 22 [17-29] mL/min).

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes non infectés par le VHC et atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) 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 (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²). 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.

Chez des patients adultes infectés par le VHC avec insuffisance rénale sévère traités par l'association lédirasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines (n = 18), la pharmacocinétique du lédirasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 correspondait à la pharmacocinétique observée chez des patients négatifs pour le VHC avec insuffisance rénale sévère.

Les pharmacocinétiques du lédirasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 ont été étudiées chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités par lédirasvir/sofosbuvir (n = 94) pendant 8, 12 ou 24 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les essais de phase 2/3 portant sur l'association lédirasvir/sofosbuvir.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du lédirasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédirasvir chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT C). L'exposition plasmatique au lédirasvir (ASC_{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 adultes infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y

compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédirasvir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients adultes 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'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC₀₋₂₄ 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 (y compris la cirrhose décompensée) 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 lédirasvir diminue lorsque le poids corporel est plus élevé, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Population pédiatrique

Les expositions au lédirasvir, au sofosbuvir et au GS-331007 chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus ont été similaires à celles des adultes dans les études de phase 2/3 après l'administration de l'association lédirasvir/sofosbuvir. Les intervalles de confiance à 90 % des ratios moyens géométriques des moindres carrés pour tous les paramètres pharmacocinétiques d'intérêt étaient contenus dans les limites de similarité prédéterminées de moins de 2 fois (50 % à 200 %), à l'exception du C_{tau} du lédirasvir chez les patients pédiatriques de 12 ans et plus, qui était 84 % plus élevé (IC 90 % : 168 % à 203 %) et n'était pas considéré comme cliniquement pertinent.

La pharmacocinétique du lédirasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Lédirasvir

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

Le lédirasvir 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 lédirasvir ne s'est pas révélé cancérigène lors des études de cancérogenèse menées sur 26 semaines chez la souris transgénique rasH2 et sur 2 ans chez le rat, à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 26 fois l'exposition observée chez l'être humain pour la souris et jusqu'à 8 fois l'exposition observée chez l'être humain pour le rat.

Le lédirasvir 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 lédirasvir 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 lédirasvir.

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 lédirpasvir a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excrétion du lédirpasvir dans le lait.

Évaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le lédirpasvir pouvait être très persistant et très bioaccumulable (vPvB) dans l'environnement (voir rubrique 6.6).

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 polyvinylique partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane
Macrogol
Talc
Laque aluminique de Jaune orangé S (E110) (comprimés pelliculés d'Harvoni 90 mg/400 mg uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

6 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 :

- boîte en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés
- et pour les comprimés 90 mg/400 mg uniquement ; boîte en carton contenant 84 (3 flacons de 28) comprimés pelliculés.

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.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

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

Date de première autorisation : 17 novembre 2014

Date du dernier renouvellement : 01 août 2019

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>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulés enrobés en sachet

Harvoni 45 mg/200 mg granulés enrobés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulés enrobés en sachet

Chaque sachet contient 33,75 mg de lédipasvir et 150 mg de sofosbuvir.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet contient 220 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Harvoni 45 mg/200 mg granulés enrobés en sachet

Chaque sachet contient 45 mg de lédipasvir et 200 mg de sofosbuvir.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet contient 295 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés enrobés en sachet.

Granulés enrobés de couleur orange en sachet.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Harvoni est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus (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 d'Harvoni chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus dépend du poids du patient (comme détaillé dans le tableau 2) et peut être prise 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 (incluant les patients co-infectés par le VIH)	Traitement et durée
<i>Patients adultes et pédiatriques de 3 ans ou plus^a atteints d'HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6</i>	
Patients sans cirrhose	Harvoni pendant 12 semaines. - 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).
Patients avec cirrhose compensée	Harvoni + ribavirine ^{b,c} pendant 12 semaines ou Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines. - 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).
Patients en situation de post-transplantation hépatique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Harvoni + ribavirine ^{b,c} pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1). - La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 12 semaines (chez les patients sans cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients avec cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
Patients avec cirrhose décompensée, quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation	Harvoni + ribavirine ^d pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1). - La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
<i>Patients adultes et pédiatriques de 3 ans ou plus^a atteints d'HCC de génotype 3</i>	
Patients avec cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	Harvoni + ribavirine ^b pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1).

a Voir le tableau 2 pour les recommandations posologiques en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

b Adultes : ribavirine en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥75 kg = 1 200 mg), administrée par voie orale en deux doses fractionnées avec de la nourriture.

c Patients pédiatriques : pour les recommandations posologiques de la ribavirine, voir le tableau 4 ci-dessous.

d Pour les recommandations posologiques de la ribavirine chez les patients avec cirrhose décompensée, voir le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 2 : Posologie pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus utilisant Harvoni granulés par voie orale*

Poids corporel (kg)	Posologie des granulés par voie orale en sachet.	Dose quotidienne de lédipasvir/sofosbuvir
≥ 35	deux sachets de granulés de 45 mg/200 mg une fois par jour	90 mg/400 mg/jour
17 à < 35	un sachet de granulés de 45 mg/200 mg une fois par jour	45 mg/200 mg/jour
< 17	un sachet de granulés de 33,75 mg/150 mg une fois par jour	33,75 mg/150 mg/jour

* Harvoni est également disponible en comprimés pelliculés de 45 mg/200 mg et 90 mg/400 mg (voir rubrique 5.1). Consulter le Résumé des caractéristiques d'Harvoni comprimés pelliculés.

Tableau 3 : Guide d'administration des doses de ribavirine en cas d'administration avec Harvoni chez les patients adultes avec cirrhose décompensée

Patient	Dose de ribavirine*
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant la transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour ceux pesant ≥ 75 kg
Cirrhose avec un score de CPT C avant la transplantation Cirrhose avec un score de CPT B ou C après la transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine

* Si une dose normalisée de ribavirine (selon le poids et la fonction rénale) ne peut être atteinte pour des raisons de tolérance, un traitement de 24 semaines par Harvoni + ribavirine doit être envisagé afin de minimiser le risque de rechute.

Chez les adultes, en cas d'ajout de la ribavirine à Harvoni, se reporter également au Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, la posologie suivante de ribavirine est recommandée. La ribavirine est répartie en deux doses quotidiennes et administrée avec de la nourriture :

Tableau 4 : Guide d'administration des doses de ribavirine en cas d'administration avec Harvoni chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

Poids corporel, kg	Dose de ribavirine*
< 47	15 mg/kg/jour
47 à 49	600 mg/jour
50-65	800 mg/jour
66-74	1 000 mg/jour
> ou = 75	1 200 mg/jour

* La dose quotidienne de ribavirine dépend du poids et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées avec de la nourriture.

Modification de la dose de ribavirine chez les adultes 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 5 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 5 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine co-administrée avec Harvoni chez les adultes

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour 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 ≥ 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).

Population pédiatrique âgée de moins de 3 ans

La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les enfants âgés de < 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Oubli de doses

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 5 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre une autre dose. 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 la dose 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.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse. Harvoni peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 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 lédiripasvir/sofosbuvir ont été établies chez les patients avec cirrhose décompensée (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

Harvoni peut être pris avec ou sans nourriture.

Vous pouvez prendre de la nourriture ou boire de l'eau pour avaler plus facilement les granulés d'Harvoni par voie orale, comme décrit ci-dessous. Harvoni peut aussi être pris sans nourriture ou sans eau.

Prise des granulés d'Harvoni avec de la nourriture pour aider à les avaler

Pour l'administration des granulés avec de la nourriture afin de les avaler plus facilement, les patients doivent être informés de la nécessité de saupoudrer les granulés sur une ou plusieurs cuillérées d'aliments mous non acides, qui doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés d'Harvoni dans les 30 minutes après les avoir mélangés délicatement avec de la nourriture et d'avalier le contenu tout entier sans mâcher pour éviter un goût amer dans la bouche. Les aliments non acides comprennent par exemple le sirop au chocolat, la purée de pommes de terre et la crème glacée.

Prise des granulés d'Harvoni avec de l'eau pour aider à les avaler

Pour l'administration avec de l'eau, les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés directement dans la bouche et de les avaler avec de l'eau.

Prise des granulés d'Harvoni sans nourriture ni eau

Pour l'administration sans nourriture ni eau, les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés directement dans la bouche et de les avaler. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avaler le contenu entier sans mâcher (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) 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 (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine et millepertuis). La co-administration diminuera significativement les concentrations plasmatiques du lédirasvir 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 adultes infectés par un VHC de génotype 3 sont limitées (voir rubrique 5.1). L'efficacité relative d'un traitement de 12 semaines par lédirasvir/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 ou naïfs de tout traitement avec cirrhose (voir rubrique 4.2). Dans l'infection de génotype 3, l'utilisation de Harvoni (toujours en association avec la ribavirine) doit uniquement être envisagée pour les patients dont on estime qu'ils sont à haut risque de progression clinique de la maladie et qui ne disposent pas d'options de traitement alternatives.

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Harvoni chez les adultes 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 mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

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 que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

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

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent 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.

Utilisation chez les patients diabétiques

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

Co-infection par 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.

Traitement 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

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et d'IRT nécessitant une hémodialyse. Harvoni peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). 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).

Adultes avec 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 avec 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 lédirasvir 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 rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

L'utilisation d'Harvoni n'est pas recommandée chez les enfants âgés de < 3 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, le Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques. Il contient également du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Harvoni contenant du lédirasvir 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 lédipasvir 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.

Effet potentiel d'autres médicaments sur Harvoni

Le lédipasvir 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 carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, la rifabutine et le millepertuis) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de l'association lédipasvir/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 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 4.4). La co-administration de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du lédipasvir 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 lédipasvir/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 (INR).

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

La pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par le foie (par exemple les agents immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine) peut être affectée par les modifications de la fonction hépatique qui surviennent au cours d'un traitement par AAD en lien avec la clairance du virus VHC.

Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments

Le tableau 6 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 lédipasvir/sofosbuvir, soit avec le lédipasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 6 : 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 _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ		
		La solubilité du lédipasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du lédipasvir.
<i>Antiacides</i>		
p. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Augmentation du pH gastrique)	Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Harvoni.
<i>Antagonistes des récepteurs H₂</i>		
Famotidine (40 mg dose unique)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^c / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^{e, d} Famotidine administrée en même temps qu'Harvoni ^d Cimétidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e	Lédipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69-0,93) ↔ ASC 0,89 (0,76-1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88-1,50) ↔ ASC 1,11 (1,00-1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97-1,14) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,11) (Augmentation du pH gastrique)	Les antagonistes des récepteurs H ₂ 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)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^c / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^{e, d} Famotidine administrée 12 heures avant Harvoni ^d	Lédipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69-1,00) ↔ ASC 0,98 (0,80-1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76-1,32) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 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. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, 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) ^c / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^c Oméprazole administré en même temps qu'Harvoni Lansoprazole ^c Rabéprazole ^c Pantoprazole ^c Ésoméprazole ^c	Lédipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61-1,30) ↓ ASC 0,96 (0,66-1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88-1,42) ↔ ASC 1,00 (0,80-1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 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.
ANTIARHYTHMIQUES		
Amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone, de sofosbuvir et de lédipasvir inconnu.	La co-administration d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. 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.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran éxétilate	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 éxétilate 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	Interaction non étudiée.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Harvoni.
ANTICONVULSIVANTS		
Phénobarbital Phénytoïne	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Carbamazépine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir <i>Observé :</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43-0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46-0,59) C _{min} (ND/SO) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97-1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,04) C _{min} (ND/SO) (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la carbamazépine (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).
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^d	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> Rifampicine ↔ C _{max} ↔ ASC ↔ C _{min} <i>Observé :</i> Lédipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56-0,76) ↓ ASC 0,41 (0,36-0,48) (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) ^d	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> Rifampicine ↔ C _{max} ↔ ASC ↔ C _{min} <i>Observé :</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24-0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88-1,03) (Induction de la P-gp)	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Rifabutine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir <i>Observé :</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,64 (0,53-0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63-0,91) C _{min} (ND/SO) GS-331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03-1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95-1,12) C _{min} (ND/SO) (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la rifabutine (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Une telle co-administration est déconseillée.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam (2,5 mg dose unique)/ lédipasvir (90 mg dose unique) Lédipasvir (90 mg une fois par jour)	<i>Observé :</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00-1,14) ↔ ASC 0,99 (0,95-1,04) (Inhibition du CYP3A) Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87-1,04) ↔ ASC 0,89 (0,84-0,95) (Induction du CYP3A) <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du midazolam 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 _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédirasvir (90 mg une fois par jour) ^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^{c, d}	<p>Éfavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83-0,99)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,08 (0,97-1,21) ↔ ASC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11)</p> <p>Ténofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56-2,04) ↑ ASC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32-2,97)</p> <p>Lédirasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59-0,75) ↓ ASC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57-0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,94 (0,81-1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76-0,96) ↔ ASC 0,90 (0,83-0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02-1,13)</p>	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
Emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/ 25 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédirasvir (90 mg une fois par jour) ^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^{c, d}	<p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,98-1,06) ↔ ASC 1,05 (1,02-1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97-1,15)</p> <p>Rilpivirine ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 1,02 (0,94-1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03-1,21)</p> <p>Ténofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25-1,39) ↑ ASC 1,40 (1,31-1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74-2,10)</p> <p>Lédirasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95-1,07) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08-1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93-1,20) ↔ ASC 1,10 (1,01-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01-1,11) ↔ ASC 1,15 (1,11-1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13-1,24)</p>	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil 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_{max} et la C_{min}^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédirpasvir (90 mg une fois par jour) ^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^{c, d}	<p>Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,85-0,94)</p> <p>Lamivudine ↔ C_{max} 0,93 (0,87-1,00) ↔ ASC 0,94 (0,90-0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05-1,20)</p> <p>Lédipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01-1,19) ↔ ASC 1,18 (1,10-1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17-1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85-1,35) ↔ ASC 1,21 (1,09-1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94-1,07) ↔ ASC 1,05 (1,01-1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01-1,14)</p>	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'abacavir/ lamivudine n'est nécessaire.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH		
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/ 100 mg une fois par jour)/ lédirpasvir (90 mg une fois par jour) ^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00-1,15) ↔ ASC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58-1,93)</p> <p>Lédipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78-2,20) ↑ ASC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08-2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88-1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08-1,19) ↔ ASC 1,23 (1,18-1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21-1,36)</p>	<p>Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'atazanavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire.</p> <p>Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, voir ci-dessous.</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<p>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)^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour)^{c, d}</p> <p>Administration simultanée^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45-1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79-0,93) ↔ ASC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27-1,64)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 0,98 (0,94-1,02) ↔ ASC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96-1,12)</p> <p>Ténofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37-1,58) ↔ ASC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38-1,57)</p> <p>Lédipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54-1,84) ↑ ASC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91-2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88-1,15) ↔ ASC 1,11 (1,02-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12-1,23) ↔ ASC 1,31 (1,25-1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34-1,49)</p>	<p>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.</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> <p>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.</p>
<p>Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)^d</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88-1,19) ↔ ASC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p> <p>Lédipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34-1,56) ↑ ASC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29-1,51)</p>	<p>Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du darunavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire.</p> <p>Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, voir ci-dessous.</p>
<p>Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78-0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30)</p>	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
<p>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)/ lédirasvir (90 mg une fois par jour)^{c/} sofosbuvir (400 mg une fois par jour)^{c, d}</p> <p>Administration simultanée^f</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96-1,06) ↔ ASC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98-1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01-1,35) ↔ ASC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34-1,63)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,96-1,08) ↔ ASC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97-1,10)</p> <p>Ténofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54-1,74) ↑ ASC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49-1,70)</p> <p>Lédipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99-1,24) ↔ ASC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04-1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,65-0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04-1,16) ↔ ASC 1,20 (1,16-1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20-1,32)</p>	<p>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.</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>
<p>Lopinavir boosté par le ritonavir + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil</p>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir</p> <p>↑ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir utilisé en association avec le 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>
<p>Tipranavir boosté par le ritonavir</p>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induction de la P-gp)</p>	<p>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.</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) ^d	Raltégravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66-1,02) ↔ ASC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90-1,46) Lédipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85-1,00) ↔ ASC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C _{min} 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) ^d	Raltégravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81-1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99-1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97-1,08)	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) ^e / sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^e	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir <i>Observé :</i> Eltivégravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82-0,95) ↔ ASC 1,02 (0,95-1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23-1,49) Cobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18-1,32) ↑ ASC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47-5,22) Lédipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51-1,75) ↑ ASC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76-2,08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14-1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21-1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22-1,44) ↑ ASC 1,44 (1,41-1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47-1,59)	Lorsqu'il est administré avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/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).
Dolutégravir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Dolutégravir ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucune adaptation posologique 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 _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis	Interaction non étudiée. <i>Prévisible</i> : ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec le millepertuis (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE		
Rosuvastatine ^g	↑ Rosuvastatine (Inhibition des transporteurs de médicaments OATP et BCRP)	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 rhabdomyolyse. La co-administration d'Harvoni avec la rosuvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Pravastatine ^g	↑ 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).
ANALGÉSIFIQUES 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) ^d	R-méthadone ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77-1,14) S-méthadone ↔ C _{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74-1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00-1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89-1,22)	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine ^g	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Lédipasvir ↔ Ciclosporine	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de la ciclosporine n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et une éventuelle adaptation posologique de la ciclosporine peuvent être nécessaires.
Ciclosporine (600 mg dose unique)/sofosbuvir (400 mg dose unique) ^h	Ciclosporine ↔ C _{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20)	
Tacrolimus	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Lédipasvir	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du tacrolimus n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et une éventuelle adaptation posologique du tacrolimus peuvent être nécessaires.
Tacrolimus (5 mg dose unique)/sofosbuvir (400 mg dose unique) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59-0,90) ↑ ASC 1,09 (0,84-1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65-1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81-1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83-1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87-1,13)	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a, b}	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinyloestradiol 0,025 mg)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour) ^d	Norelgestromine ↔ C _{max} 1,02 (0,89-1,16) ↔ ASC 1,03 (0,90-1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91-1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,99 (0,82-1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81-1,23) Éthinylestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18-1,66) ↔ ASC 1,20 (1,04-1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79-1,22)	Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire.
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinyloestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^d	Norelgestromine ↔ C _{max} 1,07 (0,94-1,22) ↔ ASC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89-1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99-1,41) ↑ ASC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00-1,51) Éthinylestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97-1,36) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80-1,23)	

- 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.
- Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.
- Administré sous la forme d'Harvoni.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.
- Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.
- 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.
- Cette étude a été conduite en présence de deux autres agents antiviraux à action directe.
- 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 chez l'adulte

L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Harvoni est notamment basée sur les données poolées issues des études cliniques de phase 3, sans groupe témoin, qui ont inclus 1 952 patients ayant reçu Harvoni pendant 8, 12 ou 24 semaines (dont 872 patients ayant reçu Harvoni en association avec la ribavirine).

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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Harvoni (tableau 7). 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 7 : 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	éruption cutanée
Inconnue	angioedème
<i>Troubles généraux :</i>	
Très fréquent	fatigue

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

Le profil de sécurité d'emploi du lédirasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine pendant 12 ou 24 semaines a été évalué dans deux études en ouvert (SOLAR-1 et SOLAR-2) chez des adultes présentant une maladie hépatique décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les patients avec cirrhose décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique et ayant reçu le lédirasvir/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 lédirasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine. La ribavirine a été arrêtée chez 15 % des patients.

Les agents immunosuppresseurs ont été modifiés chez 7 % des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'association lédirasvir/sofosbuvir a été administrée pendant 12 semaines à 18 patients présentant une HCC de génotype 1 et une insuffisance rénale sévère dans une étude en ouvert (étude 0154). Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

La sécurité d'Harvoni a été évaluée dans une étude non contrôlée de 12 semaines incluant 95 patients présentant une IRT nécessitant une dialyse (étude 4063). Dans ce contexte, l'exposition au métabolite GS-331007 du sofosbuvir est multipliée par 20, dépassant les niveaux auxquels des effets indésirables ont été observés au cours des essais précliniques. Dans cette étude avec des données de sécurité

clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables et des décès n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients présentant une IRT.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus sont basées sur les données issues d'une étude clinique en ouvert de phase 2 (étude 1116) qui a inclus 226 patients ayant été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 ou 24 semaines ou par l'association lédipasvir/sofosbuvir plus ribavirine pendant 24 semaines. Les effets indésirables observés concordaient avec ceux observés dans les études cliniques sur l'association lédipasvir/sofosbuvir chez l'adulte (voir tableau 7).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

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

Affections cutanées

Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

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 lédipasvir 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 lédipasvir 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 : J05AP51

Mécanisme d'action

Le lédipasvir 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 lédipasvir 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 lédirpasvir 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 polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Activité antivirale

Les valeurs de Concentration Efficace CE₅₀ du lédirpasvir et du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5A et de NS5B provenant d'isolats cliniques sont présentées en détail dans le tableau 8. 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 lédirpasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

Tableau 8 : Activité du lédirpasvir et du sofosbuvir contre les réplicons chimériques

Génotype des réplicons	Activité du lédirpasvir (CE ₅₀ , nM)		Activité du sofosbuvir (CE ₅₀ , nM)	
	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5A Médiane (limites) ^a	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5B Médiane (limites) ^a
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 ^b	-	15 ^b	-
Génotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Génotype 4a	0,39	-	40	-
Génotype 4d	0,60	-	-	-
Génotype 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Génotype 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Génotype 6e	264 ^b	-	-	-

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

b. Les réplicons chimériques porteurs des gènes de la NS5A de génotypes 2b, 5a, 6a et 6e ont été utilisés pour tester le lédirpasvir tandis que les réplicons 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 réplicons de VHC à sensibilité réduite au lédirpasvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour les génotypes 1a et 1b. Dans les deux génotypes, la diminution de la sensibilité au lédirpasvir était associée à la substitution primaire Y93H dans la NS5A. De plus, une substitution Q30E est apparue dans les réplicons de génotype 1a. Une mutagenèse dirigée de VAR de la NS5A a montré que les substitutions conférant une réduction de la sensibilité au lédirpasvir d'un facteur > 100 et ≤ 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 réplicons 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 réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons 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 – Adultes – 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^{ème} 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 CE₅₀ d'un facteur allant de 544 à 1 677).

Parmi les patients en situation de post-transplantation présentant une maladie hépatique compensée ou les patients présentant une maladie hépatique décompensée en situation de pré- ou de post-transplantation (études SOLAR-1 et SOLAR-2), la rechute a été associée à la détection d'au moins un des VAR suivants de la NS5A : K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D et Y93H/C chez 12/14 patients porteurs du génotype 1a, et L31M, Y93H/N chez 6/6 patients porteurs du génotype 1b.

Une substitution E237G de la NS5B a été détectée chez 3 patients (1 de génotype 1b et 2 de génotype 1a) dans les études de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2) et 3 patients présentant une infection par le génotype 1a dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2 au moment de la rechute. La substitution E237G a montré une diminution de la sensibilité au sofosbuvir d'un facteur de 1,3 dans l'essai réplicon du génotype 1a. La signification clinique de cette substitution n'est actuellement pas connue.

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 cliniques » 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 les études cliniques – Adultes – 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. Dans l'étude SOLAR-2, un patient au génotype 4d a développé une substitution E237G de NS5B au moment de la rechute. La signification clinique de cette substitution n'est actuellement pas connue.

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

Adultes – 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 cliniques »).

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 ≤ 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 ≤ 100 .

Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine chez des patients préalablement traités avec 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.

Parmi les patients en situation de post-transplantation présentant une maladie hépatique compensée (études SOLAR-1 et SOLAR-2), aucune rechute n'est survenue chez les patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A (n = 23) après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine. Parmi les patients présentant une maladie hépatique décompensée (en situation de pré- et de post-transplantation), 4/16 patients (25 %) porteurs de VAR de la NS5A conférant une résistance d'un facteur > 100 ont présenté une récurrence après un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, à comparer avec 7/120 (6 %) chez ceux non porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A ou de VAR conférant une variation d'un facteur ≤ 100 .

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.

Adultes – 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.

Patients pédiatriques

La présence de VAR de la NS5A et/ou NS5B pré-traitement n'a pas eu d'impact sur la réponse au traitement, car tous les patients porteurs de VAR pré-traitement ont obtenu une RVS12 et RVS24. Un patient âgé de 8 ans infecté par le VHC de génotype 1a n'ayant pas obtenu une RVS12 ne présentait aucun VAR de la NS5A ou de la NS5B à l'inclusion et a présenté un VAR Y93H de la NS5A lors de la rechute.

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 cliniques

L'efficacité du 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 9 : 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) ^a
Génotype IL28CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest^b</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 10 : 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 ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Autres ^b	< 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 11 : Taux de rechute en fonction des caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3, population en situation d'échec virologique*

	LDV/SOF 8 semaines (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 210)	LDV/SOF 12 semaines (n = 211)
<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^a</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 avec 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 12 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-1

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 se maines (n = 217)	LDV/SOF 24 semaines (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 se maines (n = 217)	TOTAL (n = 865)
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 ^a	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^b</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 13 : Taux de réponse dans l'étude ION-1

	LDV/SOF 12 semaines (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 217)	LDV/SOF 24 semaines (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 217)
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 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Rechute ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Autres ^c	< 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^d</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 14 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-2

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 111)	TOTAL (n = 440)
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) ^a
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
Génotype IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest^b</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 15 : Taux de réponse dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)
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 ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Autres ^b	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) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Oui ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Traitement 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 16 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 16 : Taux de rechute pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)
Nombre de patients présentant une réponse à la fin du traitement	108	111	109	110
<i>Cirrhose</i>				
Non	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	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^c</i>				
Non	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Oui	24 % (4/17) ^e	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 CE₅₀ 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 avec cirrhose – SIRIUS – Génotype 1

SIRIUS a inclus des patients avec 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 ± PEG-IFN

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine ± 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 ± un inhibiteur de protéase du VHC ou par sofosbuvir + ribavirine ± 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 raltégravir.

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 17 : Taux de réponse dans l'étude ION-4.

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

SOLAR-1 et SOLAR-2 étaient deux études cliniques en ouvert ayant évalué un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 et 4 ayant subi une transplantation hépatique et/ou présentant une maladie hépatique décompensée. Les deux études avaient un schéma identique. Les patients étaient recrutés dans l'un des sept groupes possibles en fonction de leur statut de transplantation hépatique et de la sévérité de l'insuffisance hépatique (voir le tableau 18). Les patients avec un score de CPT > 12

étaient exclus. Au sein de chaque groupe, les patients étaient randomisés en deux groupes égaux selon un rapport de 1/1 pour recevoir l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Parmi les 670 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (limites : 21 à 81) ; 77 % des patients étaient de sexe masculin ; 91 % étaient caucasiens ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (limites : 18 à 49 kg/m²) ; 94 % et 6 % présentaient une infection par VHC de génotype 1 et 4, respectivement ; 78 % des patients avaient connu un échec à un traitement antérieur du VHC. Parmi les patients avec cirrhose décompensée (en situation de pré- ou de post-transplantation), 64 % et 36 % présentaient un score de CPT B et C à la sélection, respectivement, 24 % avaient un score de MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) à l'inclusion supérieur à 15.

Tableau 18 : Taux de réponse combinés (RVS12) dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 307)^{a,b}
	RVS	RVS
<i>Pré-transplantation</i>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
<i>Post-transplantation</i>		
Score Métavir F0-F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A ^c	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B ^c	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C ^c	57 % (4/7)	78 % (7/9)
HCF	100 % (7/7)	100 % (4/4)

- Douze patients transplantés avant la 12^e semaine post-traitement avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à la dernière mesure avant la transplantation ont été exclus.
- Deux patients sans cirrhose décompensée et n'ayant pas non plus reçu de transplantation hépatique ont été exclus en raison de leur non-satisfaction aux critères d'inclusion de l'un des groupes de traitement.
- CPT = Child-Pugh-Turcotte. HCF = hépatite cholestatique fibrosante. 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).

Quarante patients présentant une HCC de génotype 4 ont été recrutés dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2, 92 % (11/12) chez les patients ayant une RVS12, 100 % (10/10) chez les patients en situation de post-transplantation sans cirrhose décompensée et 60 % (6/10) et 75 % (6/8) chez des patients avec cirrhose décompensée (en situation de pré- ou post-transplantation) traités pendant 12 ou 24 semaines, respectivement. Parmi les 7 patients n'ayant pas obtenu une RVS12, 3 ont connu une rechute et tous présentaient une cirrhose décompensée et avaient été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines.

Les variations des scores de MELD et de CPT entre l'inclusion et la 12^e semaine post-traitement ont été analysées pour tous les patients avec cirrhose décompensée (en situation de pré- ou post-transplantation) ayant obtenu une RVS12 et pour lesquels des données étaient disponibles (n = 123) pour évaluer l'effet de la RVS12 sur la fonction hépatique.

Variation du score de MELD : Parmi ceux ayant obtenu une RVS12 avec un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, 57 % (70/123) et 19 % (23/123) ont connu une amélioration ou une absence de variation du score de MELD entre l'inclusion et la 12^e semaine post-traitement, respectivement ; parmi les 32 patients dont le score de MELD était ≥ 15 à l'inclusion, 59 % (19/32) avaient un score de MELD < 15 à la 12^e 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 et de la classe de CPT : Parmi ceux ayant obtenu une RVS12 avec un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, 60 % (74/123) et 34 % (42/123) ont connu une amélioration ou une absence de variation des scores de CPT entre l'inclusion et la 12^e semaine post-traitement, respectivement ; parmi les 32 patients avec cirrhose avec score de CPT C à l'inclusion,

53 % (17/32) ont présenté une cirrhose avec score de CPT B à la 12^e semaine post-traitement ; sur les 88 patients avec cirrhose avec score de CPT B à l'inclusion, 25 % (22/88) ont présenté une cirrhose avec un score de CPT A à la 12^e 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 cliniques 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 génotype 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 19). Dans les cas d'infection virale C par le génotype 3, le lédipasvir/sofosbuvir était administré avec ou sans ribavirine, également pendant 12 semaines (Tableau 20).

Tableau 19 : 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 ^a	RVS12		Rechute ^b
				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 20 : 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 ^a	RVS	Rechute ^a
<i>Naïfs de tout traitement</i>	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)
<i>Préalablement traités</i>	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.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'étude 0154 était une étude clinique en ouvert qui évaluait la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par l'association lédipasvir/sofosbuvir chez 18 patients infectés par le VHC de génotype 1 atteints d'insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse. À l'inclusion, deux patients présentaient une cirrhose et le DFGe moyen était de 24,9 mL/min (limites : 9,0-39,6). La RVS12 a été obtenue chez les 18 patients.

L'étude 4063 était une étude clinique en ouvert à trois bras qui évaluait 8, 12 et 24 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir chez un total de 95 patients présentant une HCC de génotypes 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) ou 6 (2 %) et une IRT nécessitant une dialyse : 45 patients infectés par le VHC de génotype 1 naïfs de traitement sans cirrhose ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8 semaines ; 31 patients infectés par le VHC de génotype 1 préalablement traités et des

patients infectés par un VHC de génotypes 2, 5 et 6 naïfs de traitement ou préalablement traités, sans cirrhose ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines ; et 19 patients infectés par le VHC de génotypes 1, 2 et 4 avec cirrhose compensée ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 24 semaines. Parmi ces 95 patients, à l'inclusion, 20 % des patients présentaient une cirrhose, 22 % étaient des patients préalablement traités, 21 % avaient eu une transplantation rénale, 92 % étaient sous hémodialyse, et 8 % étaient sous dialyse péritonéale ; la durée moyenne sous dialyse était de 11,5 ans (limites : 0,2-43,0). Le taux global de RVS pour les groupes de traitement par lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines étaient de 93 % (42/45), 100 % (31/31) et 79 % (15/19) respectivement. Parmi les 7 patients n'ayant pas obtenu de RVS12, aucun n'a présenté d'échec virologique ou n'a rechuté.

Population pédiatrique

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus a été évaluée dans une étude clinique en ouvert de phase 2 qui a inclus 226 patients atteints d'HCC : 221 patients de génotype 1, 2 patients de génotype 3 et 3 patients de génotype 4 (étude 1116) (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation chez les patients pédiatriques).

Patients âgés de 12 à < 18 ans :

L'association lédipasvir/sofosbuvir a été évaluée chez 100 patients âgés de 12 à < 18 ans infectés par un VHC de génotype 1. Un total de 80 patients (n = 80) étaient naïfs de traitement, tandis que 20 patients (n = 20) avaient été préalablement traités. Tous les patients ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les patients naïfs de traitement et ceux préalablement traités. L'âge médian était de 15 ans (intervalle : 12 à 17 ans) ; 63 % des patients étaient de sexe féminin ; 91 % étaient blancs, 7 % étaient noirs et 2 % étaient asiatiques ; 13 % étaient hispaniques/latino-américains ; le poids moyen était de 61,3 kg (intervalle : 33,0 à 126,0 kg) ; 55 % avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieur ou égal à 800 000 UI/ml ; 81 % avaient une infection par le VHC de génotype 1a ; 1 patient était naïf de traitement avec cirrhose connue. La majorité des patients (84 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 98 % (98 % [78/80]) chez les patients naïfs de traitement et 100 % [20/20] chez les patients préalablement traités. Un total de 2 patients sur 100 (2 %), tous deux naïfs de traitement, n'ont pas obtenu une RVS12 (les patients ayant été perdus de vue). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique.

Patients âgés de 6 à < 12 ans :

L'association lédipasvir/sofosbuvir a été évaluée chez 92 patients âgés de 6 à < 12 ans infectés par un VHC de génotype 1, 3 ou 4. Un total de 72 patients (78 %) étaient naïfs de traitement et 20 patients (22 %) avaient été préalablement traités. Quatre-vingt-neuf patients (87 patients infectés par un VHC de génotype 1 et 2 patients infectés par un VHC de génotype 4) ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines, 1 patient préalablement traité et infecté par un VHC de génotype 1 avec cirrhose a été traité par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 24 semaines, et 2 patients préalablement traités et infectés par un VHC de génotype 3 ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir plus ribavirine pendant 24 semaines. L'âge médian était de 9 ans (intervalle : 6 à 11 ans) ; 59 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient blancs, 8 % étaient noirs et 5 % étaient asiatiques ; 10 % étaient hispaniques/latino-américains ; le poids moyen était de 32,8 kg (intervalle : 17,5 à 76,4 kg) ; 59 % avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieur ou égal à 800 000 UI/ml ; 84 % avaient une infection par le VHC de génotype 1a ; 2 patients (1 naïf de traitement, 1 préalablement traité) présentaient une cirrhose connue. La majorité des patients (97 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS était de 99 % (99 % [88/89]), 100 % [1/1] et 100 % [2/2] chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines, par lédipasvir/sofosbuvir pendant 24 semaines et par lédipasvir/sofosbuvir plus ribavirine pendant 24 semaines, respectivement). Le patient naïf de

traitement infecté par un VHC de génotype 1 avec cirrhose qui était traité par Harvoni pendant 12 semaines n'a pas obtenu de RVS12 et a rechuté.

Patients âgés de 3 à < 6 ans :

L'association lédipasvir/sofosbuvir a été évaluée chez 34 patients âgés de 3 à < 6 ans infectés par un VHC de génotype 1 (n = 33) ou de génotype 4 (n = 1). Tous les patients étaient naïfs de traitement et ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. L'âge médian était de 5 ans (intervalle : 3 à 5 ans) ; 71 % des patients étaient de sexe féminin ; 79 % étaient blancs, 3 % étaient noirs et 6 % étaient asiatiques ; 18 % étaient hispaniques/latino-américains ; le poids moyen était de 19,2 kg (intervalle : 10,7 à 33,6 kg) ; 56 % avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieur ou égal à 800 000 UI/ml ; 82 % avaient une infection par le VHC de génotype 1a ; aucun patient ne présentait de cirrhose connue. Tous les patients (100 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS était de 97 % (97 % [32/33] chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et 100 % [1/1] chez les patients infectés par un VHC de génotype 4). Un patient qui a arrêté prématurément le traitement à l'étude après cinq jours en raison d'un goût anormal du médicament n'a pas obtenu de RVS.

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'ASC₀₋₂₄ 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_{max} à l'équilibre pour le lédipasvir, le sofosbuvir et le GS-331007 était respectivement de 323, 618 et 707 ng/mL. L'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} 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'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} 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_{0-inf} du sofosbuvir d'un facteur 2 environ, mais n'a pas modifié significativement la C_{max} 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 [¹⁴C]-lédipasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-lédipasvir, la récupération totale moyenne de la radioactivité [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-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_{max} 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

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux composants d'Harvoni en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 21.

Tableau 21 : Effet de divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir, GS-331007 et lédipasvir en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC		
	IR légère (DFGe ≥ 5 0 et < 80 mL/ min/ 1,73 m ²)	IR modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/ min/ 1,73 m ²)	IR sévère (DFGe < 30 mL/ min/ 1,73 m ²)	IRT nécessitant une dialyse		IR sévère (DFGe < 30 mL/ min/ 1,73 m ²)	IRT nécessitant une dialyse
				administré 1 h avant la dialyse	administré 1 h après la dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois \uparrow	2,1 fois \uparrow	2,7 fois \uparrow	1,3 fois \uparrow	1,6 fois \uparrow	~2 fois \uparrow	1,9 fois \uparrow
GS-331007	1,6 fois \uparrow	1,9 fois \uparrow	5,5 fois \uparrow	≥ 10 fois \uparrow	≥ 20 fois \uparrow	~6 fois \uparrow	23 fois \uparrow
Lédipasvir	-	-	\leftrightarrow	-	-	-	1,6 fois \uparrow

\leftrightarrow indique qu'il n'y a eu aucun changement cliniquement significatif de l'exposition au lédipasvir.

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez des patients adultes non infectés par le VHC atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault, ClCr médiane [limites] de 22 [17-29] mL/min).

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes non infectés par le VHC et atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) 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 (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²). 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.

Chez des patients adultes infectés par le VHC avec insuffisance rénale sévère traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines (n = 18), la pharmacocinétique du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 correspondait à la pharmacocinétique observée chez des patients négatifs pour le VHC avec insuffisance rénale sévère.

Les pharmacocinétiques du lédirpasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 ont été étudiées chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités par lédirpasvir/sofosbuvir (n = 94) pendant 8, 12 ou 24 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les essais de phase 2/3 portant sur l'association lédirpasvir/sofosbuvir.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du lédirpasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédirpasvir chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT C). L'exposition plasmatique au lédirpasvir (ASC_{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 adultes infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédirpasvir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients adultes 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' ASC_{0-24} du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l' 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 (y compris la cirrhose décompensée) 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 lédirpasvir diminue lorsque le poids corporel est plus élevé, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Population pédiatrique

Les expositions au lédirpasvir, au sofosbuvir et au GS-331007 chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus ont été similaires à celles des adultes dans les études de phase 2/3 après l'administration de l'association lédirpasvir/sofosbuvir. Les intervalles de confiance à 90 % des ratios moyens géométriques des moindres carrés pour tous les paramètres pharmacocinétiques d'intérêt étaient contenus dans les limites de similarité prédéterminées de moins de 2 fois (50 % à 200 %), à l'exception du C_{tau} du lédirpasvir chez les patients pédiatriques de 12 ans et plus, qui était 84 % plus élevé (IC 90 % : 168 % à 203 %) et n'était pas considéré comme cliniquement pertinent.

La pharmacocinétique du lédirpasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Lédirpasvir

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

Le lédirpasvir 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 lédirpasvir ne s'est pas révélé cancérigène lors des études de cancérogenèse menées sur 26 semaines chez la souris transgénique rasH2 et sur 2 ans chez le rat, à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 26 fois l'exposition observée chez l'être humain pour la souris et jusqu'à 8 fois l'exposition observée chez l'être humain pour le rat.

Le lédipasvir 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 lédipasvir 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 lédipasvir.

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 lédipasvir a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excrétion du lédipasvir dans le lait.

Évaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le lédipasvir pouvait être très persistant et très bioaccumulable (vPvB) dans l'environnement (voir rubrique 6.6).

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

Cœur des granulés

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

Enrobage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Copolymère basique de méthacrylate de butyle
Talc
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 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

Harvoni 33,75 mg/150 mg et 45 mg/200 mg granulés enrobés est disponible en sachets constitués de film polyester/aluminium/polyéthylène dans des boîtes. Chaque boîte contient 28 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/14/958/004

EU/1/14/958/005

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

Date de première autorisation : 17 novembre 2014

Date du dernier renouvellement : 01 août 2019

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 (PSURs)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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 SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du 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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 45 mg/200 mg comprimés pelliculés
lédipasvir/sofosbuvir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lédipasvir et 200 mg de sofosbuvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/14/958/003 28 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Harvoni 45 mg/200 mg comprimés pelliculés [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

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

ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulés enrobés en sachet
lédipasvir/sofosbuvir

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

Chaque sachet de granulés enrobés contient 33,75 mg de lédipasvir et 150 mg de sofosbuvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 sachets dans une boîte.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/14/958/004 28 sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulés enrobés en sachet [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulés enrobés en sachet
lédipasvir/sofosbuvir
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT <, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

GILEAD

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

ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 45 mg/200 mg granulés enrobés en sachet
lédipasvir/sofosbuvir

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

Chaque sachet de granulés enrobés contient 45 mg de lédipasvir et 200 mg de sofosbuvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 sachets dans une boîte.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/14/958/005 28 sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Harvoni 45 mg/200 mg granulés enrobés en sachet [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 45 mg/200 mg granulés enrobés en sachet
lédipasvir/sofosbuvir
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

GILEAD

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés
Harvoni 45 mg/200 mg comprimés pelliculés
lédipasvir/sofosbuvir

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

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

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Harvoni et dans quels 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

Si Harvoni a été prescrit pour votre enfant, veuillez noter que toutes les informations figurant dans cette notice s'appliquent à votre enfant (dans ce cas, « vous » signifie « votre enfant »).

1. Qu'est-ce qu'Harvoni et dans quels cas est-il utilisé

Harvoni est un médicament contenant les substances actives lédipasvir et sofosbuvir. Harvoni est administré pour traiter l'infection chronique (à long terme) par le virus de l'hépatite C chez **l'adulte** et chez **l'enfant âgé de 3 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 vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**
 - **rifampicine et rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
 - **millepertuis** (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).

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

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 ou si vous êtes sous dialyse**, 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, car cela pourrait entraîner un ralentissement des battements de votre cœur pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Votre médecin peut envisager un traitement différent si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par Harvoni est nécessaire, vous pourriez avoir besoin d'une surveillance cardiaque supplémentaire.
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement médicamenteux contre le diabète soit ajusté après le début du traitement par Harvoni. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Harvoni.

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- des battements de cœur lents ou irréguliers, ou des problèmes de rythme cardiaque ;
- un essoufflement ou une aggravation d'un essoufflement existant ;
- une douleur dans la poitrine ;
- des étourdissements ;
- des palpitations ;
- des quasi-évanouissements ou des évanouissements.

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 âgés de moins de 3 ans. L'utilisation d'Harvoni chez les enfants de moins de 3 ans 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.

Warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K sont utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin pourra devoir augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.

La fonction de votre foie peut se trouver modifiée avec le traitement de l'hépatite C, ce qui peut avoir un impact sur les effets d'autres médicaments (par exemple des médicaments utilisés pour contrôler votre système immunitaire, etc.). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement les autres médicaments que vous prenez et de procéder à des adaptations après avoir commencé Harvoni.

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.**
- **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 ;
 - **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) ;
 - **tipranavir** (utilisé pour traiter l'infection par le VIH).

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 H₂ (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 lédipasvir 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. Il est très important que vous lisiez la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine avec grande attention. La ribavirine peut être très nocive pour l'enfant à naître. Par conséquent, des précautions spécifiques doivent être prises 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'allaites pas pendant le traitement par Harvoni. On ignore si le lédirasvir ou le sofosbuvir, les deux principes actifs d'Harvoni, passent dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez fatigué(e) après avoir pris Harvoni, vous ne devez pas réaliser d'activités qui demandent de la concentration, par exemple, ne conduisez pas de véhicules, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas de machines.

Harvoni 90 mg/400 mg et 45 mg/200 mg comprimés pelliculés contient du lactose

- **Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés contient du Jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques

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

Harvoni contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Harvoni doit être pris conformément aux conseils de votre médecin. La dose recommandée d'Harvoni chez l'adulte est d'un comprimé pelliculé de 90 mg/400 mg une fois par jour. Votre médecin vous dira pendant combien de semaines vous devez prendre Harvoni.

La dose recommandée d'Harvoni chez l'enfant âgé de 3 ans et plus dépend du poids du patient. Veillez à prendre Harvoni en suivant les indications de votre médecin.

Avalez le(s) comprimé(s) entier(s), avec ou sans nourriture, sans le(s) croquer, l'(les) écraser ou le(s) casser car il(s) a/ont 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 une autre dose.
- Si vous vomissez **plus de 5 heures** après la prise d'Harvoni, il est inutile de prendre une autre dose : attendez l'heure de la prochaine dose prévue.

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 la dose 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

Autres effets pouvant être observés pendant le traitement par Harvoni

La fréquence de survenue des effets indésirables suivants n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème).

Autres effets qui peuvent être observés pendant le traitement par sofosbuvir :

La fréquence de survenue des effets indésirables suivants n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- éruption cutanée sévère étendue avec décollement de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de symptômes grippaux, de cloques dans la bouche, les yeux et/ou les organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

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

- **La (les) substance(s) active(s) est (sont)** le lédipasvir et le sofosbuvir. Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir, ou 45 mg de lédipasvir et 200 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 polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol, talc et, pour le comprimé de 90 mg/400 mg uniquement : Jaune orangé S (E110)

Comment se présente Harvoni et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Harvoni 90 mg/400 mg sont en forme de losange, de couleur orange, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7985 ». Le comprimé mesure environ 19 mm de long et 10 mm de large.

Les comprimés pelliculés d'Harvoni 45 mg/200 mg sont en forme de capsule, de couleur blanche, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « HRV ». Le comprimé mesure environ 14 mm de long et 7 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 pour les comprimés pelliculés de 90 mg/400 mg et de 45 mg/200 mg.
- boîte en carton contenant 3 flacons de 28 (84) comprimés pelliculés pour les comprimés pelliculés de 90 mg/400 mg uniquement. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malte

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Irlande

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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 Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
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>.

Notice : Information de l'utilisateur

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulés enrobés en sachet
Harvoni 45 mg/200 mg granulés enrobés en sachet
lédipasvir/sofosbuvir

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

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

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Harvoni et dans quels 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

Si Harvoni a été prescrit pour votre enfant, veuillez noter que toutes les informations figurant dans cette notice s'appliquent à votre enfant (dans ce cas, « vous » signifie « votre enfant »).

1. Qu'est-ce qu'Harvoni et dans quels cas est-il utilisé

Les granulés d'Harvoni sont un médicament contenant les substances actives lédipasvir et sofosbuvir, administrés sous forme de granulé. Harvoni est administré pour traiter l'infection chronique (à long terme) par le virus de l'hépatite C chez **l'adulte** et chez **l'enfant âgé de 3 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 vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**
 - **rifampicine et rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
 - **millepertuis** (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).

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

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 ou si vous êtes sous dialyse**, 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, car cela pourrait entraîner un ralentissement des battements de votre cœur pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Votre médecin peut envisager un traitement différent si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par Harvoni est nécessaire, vous pourriez avoir besoin d'une surveillance cardiaque supplémentaire.
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement médicamenteux contre le diabète soit ajusté après le début du traitement par Harvoni. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Harvoni.

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- des battements de cœur lents ou irréguliers, ou des problèmes de rythme cardiaque ;
- un essoufflement ou une aggravation d'un essoufflement existant ;
- une douleur dans la poitrine ;
- des étourdissements ;
- des palpitations ;
- des quasi-évanouissements ou des évanouissements.

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 âgés de moins de 3 ans. L'utilisation d'Harvoni chez les enfants de moins de 3 ans 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.

Warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K sont utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin pourra devoir augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.

La fonction de votre foie peut se trouver modifiée avec le traitement de l'hépatite C, ce qui peut avoir un impact sur les effets d'autres médicaments (par exemple des médicaments utilisés pour contrôler votre système immunitaire, etc.). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement les autres médicaments que vous prenez et de procéder à des adaptations après avoir commencé Harvoni.

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.**
- **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 ;
 - **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) ;
 - **tipranavir** (utilisé pour traiter l'infection par le VIH).

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 H₂ (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 lédipasvir 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. Il est très important que vous lisiez la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine avec grande attention. La ribavirine peut être très nocive pour l'enfant à naître. Par conséquent, des précautions spécifiques doivent être prises 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'allaites 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

Si vous vous sentez fatigué(e) après avoir pris Harvoni, vous ne devez pas réaliser d'activités qui demandent de la concentration, par exemple, ne conduisez pas de véhicules, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas de machines.

Harvoni granulés contient du lactose

- **Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.**

Harvoni granulés contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Harvoni doit être pris conformément aux conseils de votre médecin. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez prendre Harvoni et combien de sachets vous devez prendre.

La dose recommandée est le **contenu entier d'un ou plusieurs sachets, une fois par jour**, avec ou sans nourriture.

Prise des granulés d'Harvoni avec de la nourriture pour aider à avaler les granulés :

1. Tenez le sachet de façon à ce que le trait de coupe soit en haut.
2. Secouez le sachet délicatement pour tasser les granulés au fond du sachet
3. Déchirez le sachet ou découpez-le le long du trait de coupe
4. Versez soigneusement tout le contenu du sachet sur une ou plusieurs cuillérées d'aliments mous non acides tels que du sirop de chocolat, de la purée de pommes de terre ou de la crème glacée, qui doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante
5. Veillez à ce qu'aucun granulé ne reste dans le sachet
6. Prenez tous les granulés dans les 30 minutes après les avoir mélangés délicatement avec de la nourriture
7. Avalez une combinaison d'aliments et de granulés sans mâcher pour éviter d'avoir un goût amer dans la bouche. Veillez à ce que toute la nourriture soit consommée.

Prise d'Harvoni granulés sans aliment ni eau pour aider à avaler les granulés :

1. Tenez le sachet de façon à ce que le trait de coupe soit en haut.
2. Secouez le sachet délicatement pour tasser les granulés au fond du sachet
3. Déchirez le sachet ou découpez-le le long du trait de coupe
4. Les granulés peuvent être pris directement dans la bouche et avalés sans être mâchés pour éviter un goût amer ou avec ou sans liquide non acide comme de l'eau. **N'utilisez pas** de jus de fruits, par exemple de pomme, de canneberge, de raisin, d'orange ou d'ananas, car ils sont acides et ne doivent pas être utilisés.
5. Veillez à ce qu'aucun granulé ne reste dans le sachet
6. Avalez tous les granulés.

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 une autre dose.
- Si vous vomissez **plus de 5 heures** après la prise d'Harvoni, il est inutile de prendre une autre dose : attendez l'heure de la prochaine dose prévue.

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 sachet et la boîte 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 la dose 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

Autres effets pouvant être observés pendant le traitement par Harvoni

La fréquence de survenue des effets indésirables suivants n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème).

Autres effets qui peuvent être observés pendant le traitement par sofosbuvir :

La fréquence de survenue des effets indésirables suivants n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- éruption cutanée sévère étendue avec décollement de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de symptômes grippaux, de cloques dans la bouche, les yeux et/ou les organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

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

La (les) substance(s) active(s) est (sont) le **lédipasvir et le sofosbuvir**.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg granulés enrobés en sachet** contient 33,75 mg de lédipasvir et 150 mg de sofosbuvir.
- **Harvoni 45 mg/200 mg granulés enrobés en sachet** contient 45 mg de lédipasvir et 200 mg de sofosbuvir.
- **Les autres composants** sont copovidone, lactose monohydraté, cellulose micro-cristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, talc, dioxyde de titane, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, copolymère d'amino-méthacrylate

Comment se présente Harvoni et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés sont de couleur orange et sont contenus dans un sachet.

La présentation suivante est disponible :

- emballage extérieur contenant 28 sachets

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Irlande

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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 Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malte

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
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>.