

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Harvoni est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

Population de patients*	Traitement	Durée
<i>Patients atteints d'HCC de génotype 1 ou de génotype 4</i>		
Patients ne présentant pas de cirrhose	Harvoni	12 semaines. - Une durée de 8 semaines pourrait être envisagée chez les patients infectés par le génotype 1 non préalablement traités (voir rubrique 5.1, étude ION-3). - Une durée de 24 semaines devrait être envisagée chez les patients préalablement traités pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines (voir rubrique 4.4).
Patients présentant une cirrhose compensée	Harvoni	24 semaines. - Une durée de 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 présentant une cirrhose décompensée ou en situation de pré/post-transplantation hépatique	Harvoni + ribavirine	24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1)
<i>Patients atteints d'HCC de génotype 3</i>		
Patients présentant une cirrhose et/ou en échec d'un précédent traitement	Harvoni + ribavirine	24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1)

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

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

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

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

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

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

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

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 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 \geq 2 g/dL au cours d'une période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré la prise d'une dose réduite pendant 4 semaines

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

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

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi de l'association lédirasvir/sofosbuvir n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

Co-administration avec la rosuvastatine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Activité en fonction du génotype

Concernant les traitements recommandés pour les différents génotypes du VHC, voir la rubrique 4.2. Concernant l'activité virologique et clinique en fonction du génotype, voir la rubrique 5.1.

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

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Harvoni chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 sont limitées (voir rubrique 5.1).

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir contre le VHC de génotypes 2, 5 et 6 n'a pas été étudiée ; par conséquent, Harvoni ne doit pas être utilisé chez les patients infectés par ces génotypes.

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

Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'Harvoni n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'Harvoni en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

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

L'efficacité relative des traitements de 12 et 24 semaines n'a pas été établie. Par conséquent, un traitement de 24 semaines est recommandé (voir rubriques 4.2 et 5.1). Le traitement par Harvoni doit être défini sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le patient concerné.

Utilisation avec des inducteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp)

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique d'Harvoni. Ce type de médicaments ne doit donc pas être utilisé avec Harvoni (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).

Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

Il n'existe pas de données sur l'emploi d'Harvoni chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB.

Population pédiatrique

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

Excipients

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

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

Harvoni contenant du 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. Les données *in vitro* indiquent que le lédirasvir pourrait être un faible inducteur des enzymes du métabolisme telles que le CYP3A4, le CYP2C et l'UGT1A1. Les concentrations plasmatiques des composés qui sont des substrats de ces enzymes pourraient être réduites en cas de co-administration avec l'association lédirasvir/sofosbuvir. *In vitro*, le lédirasvir inhibe le CYP3A4 et l'UGT1A1 intestinaux. Les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite et qui sont métabolisés par ces iso-enzymes doivent être utilisés avec précaution et sous étroite surveillance.

Effet potentiel d'autres médicaments sur Harvoni

Le lédirasvir 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 (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine ou la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du lédirasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de

l'association lédipasvir/sofosbuvir et ne doivent pas être administrés avec Harvoni (voir rubriques 4.3 et 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.

Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments

Le tableau 3 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'équivalence prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association 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 3 : Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{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) ^{c, d} Famotidine administrée en même temps qu'Harvoni ^d Cimétidine ^c Nizatidine ^c Ranitidine ^c	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.

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
Famotidine (40 mg dose unique)/ lédipasvir (90 mg dose unique) ^c / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^{c, 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) ^c Oméprazole administré en même temps qu'Harvoni Lansoprazole ^c 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.
ANTIARHYTHMIQUES		
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 étéxilate	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition de la P-gp)	Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étéxilate est co-administré avec Harvoni. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique d'Harvoni. Harvoni ne doit pas être utilisé avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine.

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
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 ne doit pas être utilisé avec la rifampicine qui est un puissant inducteur de la P-gp (voir rubrique 4.4).
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 Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec la rifabutine ou la rifapentine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Une telle co-administration est déconseillée.
AGENTS ANTI-VHC		
Siméprévir (150 mg une fois par jour)/ lédipasvir (30 mg une fois par jour)	Siméprévir ↑ C _{max} 2,61 (2,39-2,86) ↑ ASC 2,69 (2,44-2,96) Lédipasvir ↑ C _{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ASC 1,92 (1,77-2,07)	Les concentrations du lédipasvir, du sofosbuvir et du siméprévir augmentent lorsque le siméprévir est co-administré avec Harvoni. Cette co-administration est déconseillée.
Siméprévir ^h	Siméprévir ↔ C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ ASC 0,94 (0,67-1,33) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ ASC 3,16 (2,25-4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↔ ASC 1,09 (0,87-1,37)	

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>Lédirpasvir ↔ 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>Lédirpasvir ↑ 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)/ lédirasvir (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>Lédirasvir ↑ 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)/ lédirasvir (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>Lédirasvir ↑ 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>Lédirasvir ↔ 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>↑ Lédirasvir ↔ 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> ↓ Lédirasvir ↓ 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 lédirasvir, 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)	La co-administration d'Harvoni avec le millepertuis est contre-indiquée (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> ↑ Lédirasvir ↔ Ciclosporine	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de la ciclosporine n'est nécessaire.
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> ↔ Lédirasvir	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du tacrolimus n'est nécessaire.
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)/lédirasvir (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.

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
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinyloestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^d	<p>Norelgestromine ↔ C_{max} 1,07 (0,94-1,22) ↔ ASC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89-1,28)</p> <p>Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99-1,41) ↑ ASC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00-1,51)</p> <p>Éthinylestradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97-1,36) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80-1,23)</p>	

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

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

c. Administré sous la forme d'Harvoni.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

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

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

Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Harvoni sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du lédirasvir 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 lédirasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de la sécurité d'emploi de l'association lédirasvir/sofosbuvir est basée sur l'ensemble des données issues de trois études cliniques de phase 3 qui ont inclus 215, 539 et 326 patients ayant reçu l'association lédirasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement et 216, 328 et 328 patients ayant reçu le traitement combiné par lédirasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement. Ces études ne comportaient aucun groupe témoin ne recevant pas de lédirasvir/sofosbuvir. Des données complémentaires incluent une comparaison en double aveugle de la sécurité d'emploi de l'association lédirasvir/sofosbuvir (pendant 12 semaines) et d'un placebo chez 155 patients cirrhotiques.

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 lédirasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement, et de < 1 %, 0 % et 2 % pour les patients ayant reçu le traitement combiné par lédirasvir/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 lédirasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo. Lorsque le traitement par lédirasvir/sofosbuvir a été étudié en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement combiné par lédirasvir/sofosbuvir + ribavirine étaient ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

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

Tableau 4 : Effets indésirables observés sous traitement par Harvoni

Fréquence	Harvoni
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	maux de tête
<i>Troubles généraux :</i>	
Très fréquent	fatigue

Population pédiatrique

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

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 lédirasvir 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 : non encore attribué

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 CE_{50} 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 5. La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 12 l'activité anti-VHC du lédirasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

Tableau 5 : Activité du lédipasvir et du sofosbuvir contre les répliquons chimériques

Génotype des répliquons	Activité du lédipasvir (CE ₅₀ , nM)		Activité du sofosbuvir (CE ₅₀ , nM)	
	Répliquons stables	Répliquons transitoires codant pour la NS5A Médiane (limites) ^a	Répliquons stables	Répliquons 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. Répliquons transitoires porteurs de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats de patients.

b. Les répliquons chimériques porteurs des gènes de la NS5A de génotypes 2b, 5a, 6a et 6e ont été utilisés pour tester le lédipasvir tandis que les répliquons 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 répliquons 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 répliquons 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 ≤ 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 répliquons 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 répliquons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les répliquons 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

Dans une analyse cumulée des patients qui avaient reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir dans les études de phase 3, 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 lédirasvir 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 lédirasvir (variation de la CE₅₀ d'un facteur allant de 544 à 1 677).

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

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

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

Après 12 semaines de traitement par lédirasvir/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 lédirasvir 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 .

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 de 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.

Résistance croisée

Le lédirasvir 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 lédirasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le lédirasvir 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 lédirasvir peuvent réduire l'activité antivirale des autres inhibiteurs de la NS5A.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité d'Harvoni (lédirasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) a été évaluée dans trois études en ouvert de phase 3, avec des données disponibles pour un total de 1 950 patients atteints d'HCC de génotype 1. Les trois études de phase 3 comprenaient une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement non cirrhotiques (ION-3), une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement cirrhotiques et non cirrhotiques (ION-1) et une étude menée chez des patients cirrhotiques et non

cirrhotiques dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC, avait échoué (ION-2). Dans ces études, les patients avaient une maladie hépatique compensée. Ces trois études de phase 3 ont toutes évalué l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine.

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

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

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

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

Répartition des patients	LDV/SOF 8 semaines (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 216)	LDV/SOF 12 semaines (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Âge (années) : médiane (limites)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexe masculin	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Origine ethnique : Noirs/ Afro-américains	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Blancs	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 7 : Taux de réponse dans l'étude ION-3

	LDV/SOF 8 semaines (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 216)	LDV/SOF 12 semaines (n = 216)
RVS	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Réponse pour les patients sans RVS</i>			
Échec virologique sous traitement	0/215	0/216	0/216
Rechute ^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 8 : 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 présentant une cirrhose (randomisés selon un rapport de 1/1/1/1). La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et le génotype du VHC (1a versus 1b).

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

Répartition des patients	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)	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)
Blancs	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 10 : 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 11 : 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)
Blancs	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 12 : 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 13 présente les taux de rechute avec les traitements de 12 semaines (avec ou sans ribavirine) pour une sélection de sous-groupes (voir également la rubrique précédente, « Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à une résistance sur la réponse au traitement »). Chez les patients non cirrhotiques, les rechutes se sont produites uniquement en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion et au cours du traitement par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine. Chez les patients cirrhotiques, des rechutes se sont produites avec les deux traitements, en l'absence comme en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

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

	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, L311/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T et Y93C/F/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1a et L311/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 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 (voir également rubrique 4.4)

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

Les données préliminaires issues de l'étude SOLAR-1 comprennent des données intermédiaires sur la RVS pour un total de 302 patients porteurs du génotype 1 dans les différents groupes de traitement, y compris des données limitées sur la RVS pour 4 patients atteints d'hépatite cholestatique fibrosante. Un taux de RVS4 d'environ 90 % a été obtenu sous lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine chez les patients ayant une cirrhose décompensée (CPT B ou C) pour les deux durées de traitement étudiées (12 ou 24 semaines). Chez les patients en situation de post-transplantation hépatique sans atteinte hépatique décompensée, les taux de RVS4 ont été > 95 %. Les 4 patients atteints d'hépatite cholestatique fibrosante ont tous obtenu une RVS4.

Efficacité et sécurité clinique en cas de génotype 3 (voir également rubrique 4.4)

Dans une étude de phase 2 en ouvert, la sécurité et l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir ont été évaluées avec ou sans ribavirine chez 51 patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 3, avec ou sans cirrhose. Les patients ont été traités par lédipasvir/sofosbuvir (n = 25) ou lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine (n = 26) pendant 12 semaines. Les taux de RVS12 ont été respectivement de 64 % (16/25) et 100 % (26/26) dans les groupes de traitement par lédipasvir/sofosbuvir et lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine.

Efficacité et sécurité clinique en cas de génotype 4 (voir également rubrique 4.4)

Deux patients infectés par un VHC de génotype 4 ont été recrutés dans l'étude ION-1. L'un des patients a reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines ; l'autre patient a reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. Tous deux ont obtenu une RVS12. Dans le cadre d'une étude de phase 2 évaluant un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir, 21 patients porteurs du génotype 4 sont actuellement traités. Les données après 12 semaines de traitement sont disponibles pour 5 patients : tous les 5 ont obtenu une RVS12. Une activité antivirale du lédipasvir et du sofosbuvir a été démontrée *in vitro* contre les réplicons viraux de génotype 4 (voir ci-dessus « Activité antivirale »).

Efficacité et sécurité clinique en présence d'autres génotypes

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant la sécurité et l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients infectés par un VHC de génotype 2, 5 ou 6.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes géométriques de l'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 117 patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

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

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère ($DFGe \geq 50$ et < 80 mL/min/1,73m²), modérée ($DFGe \geq 30$ 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), l' ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l' ASC_{0-inf} du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, comparativement aux patients à fonction rénale normale, l' ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, vs supérieure de 60 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse. L' ASC_{0-inf} du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose de sofosbuvir administrée. La sécurité d'emploi et l'efficacité du sofosbuvir n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou IRT.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du lédirasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédirasvir chez des patients 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 infectés par le VHC a montré que la cirrhose 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 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 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

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

Des études de cancérogenèse menées avec le lédirasvir sont en cours.

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 lédiripasvir 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 lédiripasvir.

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

Sofosbuvir

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

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

Enrobage

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

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

Date de première autorisation :

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 Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés
lédipasvir/sofosbuvir

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.
84 (3 flacons de 28) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Harvoni [Emballage extérieur uniquement]

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Harvoni 90 mg/400 mg comprimés pelliculés lédipasvir/sofosbuvir

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

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

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

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

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

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

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

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

Ne prenez jamais Harvoni

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

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

- **Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**
 - **millepertuis** (*Hypericum perforatum* ; un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
 - **rosuvastatine** (un médicament utilisé pour traiter l'excès de cholestérol).

Avertissements et précautions

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

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

Analyses de sang

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Harvoni

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance. Si vous avez des doutes sur la prise d'autres médicaments, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Harvoni.

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

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

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

- **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.

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. La ribavirine peut être très nocive pour l'enfant à naître. Par conséquent, vous et votre partenaire devez prendre des précautions spécifiques au cours de vos rapports sexuels s'il est possible qu'une grossesse survienne.

- Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant, et durant un certain temps après, le traitement par Harvoni en association avec la ribavirine. Il est très important que vous lisiez la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine avec grande attention. Demandez à votre médecin une méthode de contraception efficace qui vous convienne.
- Si vous ou votre partenaire débutez une grossesse pendant le traitement par Harvoni et la ribavirine ou dans les mois qui suivent, vous devez contacter votre médecin immédiatement.

Allaitement

N'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

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

Harvoni contient du lactose

- **Informez votre médecin si vous avez une intolérance au lactose ou à d'autres sucres.**

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

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

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

3. Comment prendre Harvoni ?

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

Dose recommandée

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

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

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

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

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

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Harvoni

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

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

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

N'arrêtez pas de prendre Harvoni

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- sensation de fatigue

Déclaration des effets indésirables

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

5. Comment conserver Harvoni ?

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Harvoni

- **Les principes actifs sont** le lédipasvir et le sofosbuvir. Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir.

- **Les autres composants sont :**

Comprimé nu :

Copovidone, lactose monohydraté, cellulose micro-cristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

Enrobage :

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

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

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

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

Les présentations suivantes sont disponibles :

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

Norge

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

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 1223 897555

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 1223 897555

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>.