

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés
Sovaldi 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir.

Sovaldi 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sofosbuvir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, en forme de capsule, de couleur jaune, d'environ 20 mm x 9 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, « 7977 ».

Sovaldi 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, de forme ovale, de couleur jaune, d'environ 15 mm x 8 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, « 200 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sovaldi est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée de Sovaldi chez l'adulte est d'un comprimé dosé à 400 mg une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

La dose recommandée de Sovaldi chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est basée sur le poids (comme décrit dans le tableau 2). Sovaldi doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

Les granulés pour administration orale de Sovaldi sont disponibles pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit de Sovaldi 150 mg ou 200 mg granulés.

Sovaldi doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. Sovaldi n'est pas recommandé en monothérapie (voir rubrique 5.1). Consulter également le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments utilisés en association avec Sovaldi. Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour les patients adultes et pédiatriques recevant le traitement combiné avec Sovaldi

Population de patients*	Traitement	Durée
Patients adultes atteints d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi + ribavirine ^c + peginterféron alfa	12 semaines ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirine ^c Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa (voir rubrique 4.4)	24 semaines
Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'une HCC de génotype 2	Sovaldi ^d + ribavirine ^{c, e}	12 semaines ^b
Patients adultes atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi + ribavirine ^c + peginterféron alfa	12 semaines ^b
	Sovaldi + ribavirine ^c	24 semaines
Patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi ^d + ribavirine ^c	24 semaines
Patients adultes atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	Sovaldi + ribavirine ^c	Jusqu'à la transplantation hépatique ^f

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

- L'association de Sovaldi, de la ribavirine et du peginterféron alfa n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités (voir rubrique 4.4).
- Une prolongation de la durée du traitement au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine).
- Adultes : ribavirine calculée en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg) ; administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.
- Voir le tableau 2 pour la posologie recommandée de Sovaldi en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.
- Voir le tableau 3 pour la posologie recommandée de ribavirine en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.
- Voir le paragraphe « Populations particulières de patients – Patients en attente d'une transplantation hépatique » ci-dessous.

Tableau 2 : Posologie pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus utilisant des comprimés Sovaldi*

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

* Sovaldi est également disponible sous forme de granulés pour l'administration chez les patients pédiatriques atteints d'une HCC âgés de 3 ans et plus (voir rubrique 5.1). Il n'est pas recommandé aux patients pesant < 17 kg de prendre des comprimés. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit de Sovaldi 150 mg ou 200 mg granulés.

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

Tableau 3 : Posologie recommandée de la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec Sovaldi aux patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus infectés par le VHC

Poids corporel en kg (livres)	Dose quotidienne de RBV*
< 47 (< 103)	15 mg/kg/jour
47 - 49 (103 - 108)	600 mg/jour
50 - 65 (110 - 143)	800 mg/jour
66 - 80 (145 - 176)	1 000 mg/jour
> 81 (178)	1 200 mg/jour

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

Pour la co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC, voir rubrique 4.4.

Modification de la dose chez les adultes

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sovaldi.

Si le sofosbuvir est utilisé en association avec le peginterféron alfa et si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à ce médicament, il convient de réduire la dose de peginterféron alfa, voire d'arrêter le traitement. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit du peginterféron alfa pour plus d'informations sur la réduction de la dose de peginterféron alfa, et/ou l'arrêt de ce traitement.

Si 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 4 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 4 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine co-administrée avec Sovaldi chez les adultes

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

Lorsque la prise de la ribavirine a été interrompue en raison de la survenue d'une anomalie biologique ou d'une manifestation clinique, il est possible d'essayer de 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).

Modification de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sovaldi.

Si 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. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit pour obtenir des recommandations relatives à la modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Arrêt de l'administration

En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sovaldi, Sovaldi doit également être arrêté (voir rubrique 4.4).

Vomissements et doses oubliées

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 2 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre une autre dose. S'ils vomissent plus de 2 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose. Ces recommandations reposent sur la cinétique d'absorption du sofosbuvir et du GS-331007 qui tend à indiquer que la majorité de la dose est absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise.

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

Populations particulières de patients

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 de Sovaldi n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Sovaldi peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de Sovaldi 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 Sovaldi n'ont pas été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée.

Patients en attente de transplantation hépatique

La durée d'administration de Sovaldi chez les patients en attente d'une transplantation hépatique doit être définie sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le patient concerné (voir rubrique 5.1).

Transplantés hépatiques adultes

L'administration de Sovaldi en association avec la ribavirine est recommandée pendant 24 semaines chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique. Chez l'adulte, la dose initiale recommandée de ribavirine est de 400 mg administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture. Si la dose initiale de ribavirine est bien tolérée, la dose peut être progressivement augmentée 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 de ribavirine n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon la situation clinique, en s'appuyant sur les taux d'hémoglobine (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique âgée de < 3 ans

La sécurité et l'efficacité de Sovaldi chez les enfants âgés de < 3 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(s) comprimé(s) entier(s). Le(s) comprimé(s) pelliculé(s) ne doit/doivent pas être croqué(s) ni écrasé(s) en raison du goût amer de la substance active. Le(s) comprimé(s) doit/doivent être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Sovaldi n'est pas recommandé en monothérapie et doit être prescrit en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection à VHC. En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sovaldi, Sovaldi doit également être arrêté (voir rubrique 4.2). Consulter le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments prescrits en association avec Sovaldi avant de commencer le traitement par Sovaldi.

Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Sovaldi qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

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

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

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

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le

VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Traitement des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités

Sovaldi n'a pas été étudié dans le cadre d'une étude de phase 3 chez des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités. Par conséquent, la durée optimale du traitement n'a pas été établie dans cette population (voir également rubriques 4.2 et 5.1).

Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).

Traitement des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6

Les données cliniques qui sous-tendent l'utilisation de Sovaldi chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6 sont très limitées (voir rubrique 5.1).

Traitement sans interféron pour l'infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6

Les traitements à base de Sovaldi, mais sans interféron chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 n'ont pas fait l'objet d'études de phase 3 (voir rubrique 5.1). Le traitement et la durée de traitement optimaux n'ont pas été établis. Ce type de traitements ne devra être utilisé que pour les patients intolérants ou inéligibles au traitement par interféron et devant être traités de façon urgente.

Co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC

Sovaldi doit être co-administré avec d'autres médicaments antiviraux à action directe uniquement s'il est estimé que, d'après les données disponibles, le bénéfice est supérieur aux risques. Il n'existe pas de données étayant l'administration concomitante de Sovaldi et du télaprévir ou du bocoprévir. Une telle co-administration est déconseillée (voir également rubrique 4.5).

Utilisation concomitante avec la ribavirine pendant la grossesse

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leur partenaire de sexe masculin 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.

Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp

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

Utilisation chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral d'action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral d'action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers

mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral d'action directe est instauré.

Insuffisance rénale

Les données de sécurité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et une IRT nécessitant une hémodialyse. Sovaldi peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus 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 également la rubrique 5.2).

Excipients

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

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

Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique. Après administration orale de Sovaldi, le sofosbuvir est rapidement absorbé et subit un effet de premier passage hépatique et un métabolisme intestinal importants. Le clivage hydrolytique intracellulaire de la pro-drogue catalysé par des enzymes telles que la carboxylestérase 1 et les étapes ultérieures de phosphorylation catalysées par des nucléotides kinases conduisent à la formation de l'analogue nucléotidique de l'uridine triphosphate, qui est pharmacologiquement actif. Le principal métabolite circulant inactif, le GS-331007, qui représente plus de 90 % de l'exposition systémique aux composés issus du sofosbuvir, est formé par une succession de réactions parallèlement à la formation du métabolite actif. La molécule mère (le sofosbuvir) représente environ 4 % de l'exposition systémique à ces composés (voir rubrique 5.2). Dans les études de pharmacologie clinique, le sofosbuvir et le GS-331007 ont tous deux fait l'objet d'analyses pharmacocinétiques.

Le sofosbuvir est un substrat du transporteur de médicaments P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*), alors que le GS-331007 ne l'est pas.

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi et ils sont par conséquent contre-indiqués avec Sovaldi (voir rubrique 4.3). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme le modafinil, l'oxcarbazépine et la rifapentine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi. La co-administration de ce type de médicaments avec Sovaldi n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La co-administration de Sovaldi et de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir sans augmenter celle du GS-331007. Par conséquent, Sovaldi peut être co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP, et ne devraient donc pas augmenter l'exposition aux médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

L'activation métabolique intracellulaire du sofosbuvir est médiée par les voies de l'hydrolase et de phosphorylation des nucléotides, qui sont généralement de faible affinité et à haute capacité, sur lesquelles il est peu probable que les médicaments pris conjointement aient un effet (voir rubrique 5.2).

Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

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

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

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

Autres interactions

Les informations sur les interactions médicamenteuses de Sovaldi avec les médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous (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). Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 5 : Interactions entre Sovaldi 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 Sovaldi
<i>ANALEPTIQUES</i>		
Modafinil	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration de Sovaldi avec le modafinil devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée.
<i>ANTIARHYTHMIQUES</i>		
Amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone et de sofosbuvir inconnu.	La co-administration d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et de Sovaldi (voir rubriques 4.4 et 4.8).
<i>ANTICOAGULANTS</i>		
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Sovaldi.
<i>ANTICONVULSIVANTS</i>		
Phénytoïne Phénobarbital	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a,b}	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
Carbamazépine	<p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,52 (0,43-0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46-0,59) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS 331007</i> ↔ C_{max} 1,04 (0,97-1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,04) C_{min} (ND/SO)</p> (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec la carbamazépine (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration de Sovaldi avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée (voir rubrique 4.4).
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine ^f (600 mg dose unique)	<p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24-0,32) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88-1,03) C_{min} (ND/SO)</p> (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	<p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,64 (0,53-0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63-0,91) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS 331007</i> ↔ C_{max} 1,15 (1,03-1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95-1,12) C_{min} (ND/SO)</p> (Induction de la P-gp)	En cas de co-administration avec la rifabutine, aucune adaptation posologique de Sovaldi n'est nécessaire.
Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration de Sovaldi avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée (voir rubrique 4.4).
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec le millepertuis (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a,b}	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
AGENTS ANTI-VHC : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VHC		
Bocéprévir (BOC) Télaprévir (TPV)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ou BOC)	Il n'existe pas de données d'interactions médicamenteuses concernant la co-administration de Sovaldi et de bocéprévir ou de télaprévir.
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone ^f (Traitement d'entretien par méthadone [30-130 mg/jour])	<p><i>R-méthadone</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77-1,14)</p> <p><i>S-méthadone</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74-1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30^c (1,00-1,69) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04^c (0,89-1,22) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de méthadone, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine ^e (600 mg dose unique)	<p><i>Ciclosporine</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20) C_{min} (ND/SO)</p>	Aucune adaptation posologique du sofosbuvir ou de la ciclosporine n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et une éventuelle adaptation posologique de la ciclosporine peuvent être nécessaires.
Tacrolimus ^e (5 mg dose unique)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59-0,90) ↔ ASC 1,09 (0,84-1,40) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65-1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81-1,57) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83-1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87-1,13) C_{min} (ND/SO)</p>	Aucune adaptation posologique du sofosbuvir ou du tacrolimus n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et une éventuelle adaptation posologique du tacrolimus peuvent être nécessaires.

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 Sovaldi
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Éfavirenz ^f (600 mg une fois par jour) ^d	<p><i>Éfavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85-1,06) ↔ ASC 0,96 (0,91-1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93-0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'éfavirenz, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Emtricitabine ^f (200 mg une fois par jour) ^d	<p><i>Emtricitabine</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'emtricitabine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ténofovir disoproxil ^f (245 mg une fois par jour) ^d	<p><i>Ténofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08-1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91-1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91-1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de ténofovir disoproxil, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Rilpivirine ^f (25 mg une fois par jour)	<p><i>Rilpivirine</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97-1,15) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94-1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90-1,62) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,27) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,01 (0,97-1,04) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de rilpivirine, 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 Sovaldi
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH		
Darunavir boosté par le ritonavir ^f (800/100 mg une fois par jour)	<p><i>Darunavir</i> ↔ 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><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de darunavir (boosté par le ritonavir), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Raltégravir ^f (400 mg deux fois par jour)	<p><i>Raltégravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81-1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99-1,20) ↔ ASC 1,03 (0,97-1,08) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de raltégravir, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/éthinyloestradiol	<p><i>Norelgestromine</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93-1,22) ↔ ASC 1,05 (0,92-1,20) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99-1,41) ↔ ASC 1,19 (0,98-1,44) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Éthinylestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96-1,36) ↔ ASC 1,08 (0,93-1,25) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de norgestimate/éthinyloestradiol, aucune adaptation posologique du norgestimate/éthinyloestradiol n'est nécessaire.

ND/SO = non disponible/sans objet

- Rapport moyen (IC 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré avec/sans le sofosbuvir et rapport moyen du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré. Absence d'effet = 1,00.
- Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains
- Comparaison basée sur des témoins historiques
- Administré sous la forme d'Atripla
- Limites de bio-équivalence 80 %-125 %
- Limites d'équivalence 70 %-143 %.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus 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 (voir rubrique 4.4). Les femmes en âge de procréer et/ou leur partenaire de sexe masculin 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 sofosbuvir chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin avec les doses étudiées les plus élevées. 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 de Sovaldi pendant la grossesse.

Cependant, si la ribavirine est co-administrée avec le sofosbuvir, les contre-indications relatives à l'utilisation de la ribavirine pendant la grossesse s'appliquent (voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine).

Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion des métabolites dans le lait (pour plus de précisions, voir rubrique 5.3).

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

Fertilité

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

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

Sovaldi a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du fait que fatigue, troubles de l'attention, sensations vertigineuses et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par le sofosbuvir en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi chez les adultes

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'ensemble des données issues des cinq études cliniques de phase 3 (contrôlées et non contrôlées).

Sovaldi a été étudié en association avec la ribavirine, avec ou sans peginterféron alfa. Dans ce contexte, aucun effet indésirable spécifique au sofosbuvir n'a été détecté. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les patients sous sofosbuvir et ribavirine ou sofosbuvir, ribavirine et peginterféron alfa ont été la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine (tableau 6). 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 6 : Effets indésirables observés sous sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine

Fréquence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infections et infestations :</i>		
Fréquent	rhinopharyngite	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>		
Très fréquent	diminution de l'hémoglobine	anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie
Fréquent	anémie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>		
Très fréquent	diminution de l'appétit ^d	diminution de l'appétit
Fréquent		perte de poids
<i>Affections psychiatriques :</i>		
Très fréquent	insomnie	insomnie
Fréquent	dépression	dépression, anxiété, agitation
<i>Affections du système nerveux :</i>		
Très fréquent	maux de tête	sensations vertigineuses, maux de tête
Fréquent	troubles de l'attention	migraine, troubles de la mémoire, troubles de l'attention
<i>Affections oculaires :</i>		
Fréquent		vision floue
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>		
Très fréquent		dyspnée, toux
Fréquent	dyspnée, dyspnée d'effort, toux	dyspnée d'effort
<i>Affections gastro-intestinales :</i>		
Très fréquent	nausées	diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	gêne abdominale, constipation, dyspepsie	constipation, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien
<i>Affections hépatobiliaires :</i>		
Très fréquent	augmentation de la bilirubine sérique	augmentation de la bilirubine sérique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>		
Très fréquent		rash, prurit
Fréquent	alopécie, peau sèche, prurit	alopécie, peau sèche
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>		
Très fréquent		arthralgies, myalgies

Fréquence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
Fréquent	arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, myalgies	dorsalgies, spasmes musculaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>		
Très fréquent	fatigue, irritabilité	frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, irritabilité, douleur, fièvre
Fréquent	fièvre, asthénie	douleur de poitrine, asthénie

a. SOF = sofosbuvir ; b. RBV = ribavirine ; c. PEG = peginterféron alfa ; d. La diminution de l'appétit a été identifiée comme un effet indésirable de Sovaldi en association avec la solution buvable de la ribavirine chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 12 ans.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

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

Affections de la peau

Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson

Autre(s) population(s) particulière(s)

Co-infection VIH/VHC

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes co-infectés par le VHC et le VIH a été similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VHC traités par sofosbuvir et ribavirine dans les études cliniques de phase 3 (voir rubrique 5.1).

Patients en attente de transplantation hépatique

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes infectés par le VHC en attente de transplantation hépatique a été similaire à celui observé chez les patients des études cliniques de phase 3 traités par sofosbuvir et ribavirine (voir rubrique 5.1).

Patients présentant une insuffisance rénale

Du sofosbuvir en association à dose fixe avec du lédispavir a été administré pendant 12 semaines à 18 patients présentant une HCC de génotype 1 et une insuffisance rénale sévère dans une étude en ouvert (étude 0154). La sécurité du sofosbuvir en association à dose fixe avec le lédispavir ou le velpatasvir a été étudiée chez 154 patients présentant une IRT nécessitant une dialyse (étude 4062 et étude 4063). Dans ce contexte, l'exposition au métabolite GS-331007 du sofosbuvir est multipliée par 20, dépassant les niveaux auxquels des effets indésirables ont été observés au cours des essais précliniques. Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables et des décès n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients présentant une IRT.

Transplantés hépatiques adultes

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant reçu une transplantation hépatique a été similaire à celui observé chez les patients des études cliniques de phase 3 traités par sofosbuvir et ribavirine (voir rubrique 5.1). Au cours de l'étude 0126, les diminutions du taux d'hémoglobine durant le traitement ont été très fréquentes ; 32,5 % des patients (13/40) ont présenté une réduction du taux d'hémoglobine jusqu'à < 10 g/dL, dont 1 sujet chez lequel la réduction a atteint < 8,5 g/dL. Huit patients (20 %) ont reçu de l'époétine et/ou un produit sanguin. Chez 5 patients (12,5 %), les médicaments de l'étude ont été arrêtés, modifiés ou suspendus en raison d'événements indésirables.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sovaldi chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus sont basées sur les données issues de 106 patients qui ont été traités par Sovaldi et ribavirine pendant 12 semaines (patients infectés par le génotype 2) et pendant 24 semaines (patients infectés par le génotype 3) dans un essai clinique en ouvert de phase 2. Aucun effet indésirable spécifique à Sovaldi n'a été détecté. Les effets indésirables observés concordaient généralement avec ceux observés dans les études cliniques portant sur l'association Sovaldi plus ribavirine chez les adultes (voir tableau 6). La diminution de l'appétit a été observée comme un effet indésirable très fréquent de Sovaldi lorsqu'il est administré en association avec la solution buvable de la ribavirine chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 12 ans.

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

La plus forte dose documentée de sofosbuvir était une dose unique supra-thérapeutique de 1 200 mg de sofosbuvir, administrée à 59 sujets sains. Dans cette étude, aucun effet indésirable n'a été observé à cette dose et les effets indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo et sofosbuvir 400 mg. Les effets de doses supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Sovaldi. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage de Sovaldi consiste en mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement (ratio d'extraction de 53 %) le principal métabolite circulant (c'est-à-dire le GS-331007). Une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviral à action directe ; Code ATC : J05AP08

Mécanisme d'action

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 la pro-drogue d'un nucléotide 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. Dans un test biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité polymérase de la NS5B recombinante de VHC de génotypes 1b, 2a, 3a et 4a avec une concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) allant de 0,7 à 2,6 µM. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est pas un inhibiteur des ADN- et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Activité antivirale

Dans les tests sur réplicon de VHC, les valeurs de concentration efficace (CE₅₀) du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4a étaient de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 et 0,04 µM, respectivement, et les valeurs de CE₅₀ du sofosbuvir contre des réplicons chimériques 1b codant pour la polymérase NS5B de génotype 2b, 5a ou 6a, allaient de 0,014 à 0,015 µM. La CE₅₀

moyenne (\pm ET) du sofosbuvir contre les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B provenant d'isolats cliniques était de $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ pour le génotype 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ pour le génotype 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ pour le génotype 2 (n = 15) et $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ pour le génotype 3a (n = 106). Dans ces tests, l'activité antivirale *in vitro* du sofosbuvir vis-à-vis des génotypes moins fréquents 4, 5 et 6 a été similaire à celle observée pour les génotypes 1, 2 et 3.

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir.

Résistance

Dans les cultures cellulaires

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les tests biochimiques, la polymérase NS5B recombinante de génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a montré une sensibilité réduite au GS-461203 par rapport aux types sauvages respectifs.

Dans les études cliniques - Adultes

Dans une analyse cumulée de 991 patients qui avaient reçu le sofosbuvir dans les études de phase 3, 226 patients 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. Les séquences de NS5B postérieures à l'inclusion étaient disponibles pour 225 des 226 patients, avec des données de séquençage par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1 %) pour 221 de ces patients. La substitution de résistance associée au sofosbuvir, S282T, n'a été détectée chez aucun de ces patients par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) ou séquençage de population. La substitution S282T dans la NS5B a été détectée chez un seul sujet recevant Sovaldi en monothérapie dans une étude de phase 2. À l'inclusion, < 1 % du VHC de ce sujet portait la mutation S282T et, 4 semaines post-traitement, 99 % de ses virus portaient la mutation S282T, ce qui a entraîné une modification de la CE_{50} d'un facteur 13,5 et réduit la capacité de réplication virale. Dans les 8 semaines qui ont suivi, la substitution S282T a disparu au profit du type sauvage et n'était plus détectable par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) 12 semaines post-traitement.

Dans les études de phase 3 deux substitutions NS5B, L159F et V321A, ont été détectées dans des échantillons prélevés après rechute post-traitement chez de nombreux patients infectés par le VHC de génotype 3. Aucune variation de la sensibilité au sofosbuvir ou à la ribavirine des isolats des sujets présentant ces substitutions n'a été détectée. De plus, les substitutions S282R et L320F ont été détectées sous traitement par méthode sensible de séquençage (deep-sequencing) chez un sujet en attente de transplantation qui présentait une réponse partielle au traitement. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Effet des polymorphismes initiaux du VHC sur la réponse au traitement

Population adulte

Les séquences de NS5B à l'inclusion ont été obtenues pour 1 292 patients dans les études de phase 3, par séquençage de population, et la substitution S282T n'a été détectée chez aucun sujet pour lequel on disposait de séquences de référence. Dans une analyse évaluant l'effet des polymorphismes initiaux sur la réponse au traitement, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre la présence d'un variant de la NS5B du VHC à l'inclusion et la réponse au traitement.

Population pédiatrique

La présence de VAR de la NS5B n'a eu aucune incidence sur la réponse au traitement. Tous les patients présentant des RAV des inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B à l'inclusion ont obtenu une RVS après le traitement par le sofosbuvir.

Résistance croisée

Les réplicons de VHC exprimant la substitution S282T associée à une résistance au sofosbuvir étaient totalement sensibles aux autres classes d'agents anti-VHC. Le sofosbuvir a conservé son activité contre les substitutions L159F et L320F dans la NS5B, associées à une résistance à d'autres analogues des nucléosides. Le sofosbuvir s'est montré totalement actif contre les substitutions associées à une résistance aux autres antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B, les inhibiteurs de protéase NS3 et les inhibiteurs de NS5A.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du sofosbuvir a été évaluée dans cinq études de phase 3, chez un total de 1 568 patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 à 6. Une étude a été conduite chez des patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 en association avec le peginterféron alfa 2a et la ribavirine, et les quatre autres études ont été conduites chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en association avec la ribavirine, dont une chez des patients naïfs de tout traitement, une chez des patients intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron, une chez des patients ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron, et une chez tout type de patients, indépendamment de leurs antécédents thérapeutiques ou de leur aptitude à recevoir le traitement par interféron. Dans ces études, les patients avaient une maladie hépatique compensée, notamment une cirrhose. Le sofosbuvir était administré à la dose de 400 mg une fois par jour. La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids, soit 1 000-1 200 mg/jour en deux doses fractionnées et la dose de peginterféron alfa 2a, le cas échéant, était de 180 µg par semaine. La durée du traitement était fixée dans chaque étude et n'était pas guidée par les taux plasmatiques d'ARN du VHC des patients (pas d'algorithme guidé par la réponse).

Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal pour déterminer le taux de guérisons du VHC dans toutes les études, définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Études cliniques chez des patients présentant une hépatite C chronique de génotype 1, 4, 5 ou 6

Patients adultes naïfs de tout traitement - NEUTRINO (étude 110)

NEUTRINO était une étude en ouvert, à un seul bras, évaluant un traitement de 12 semaines par le sofosbuvir en association avec le peginterféron alfa 2a et la ribavirine chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, naïfs de tout traitement.

L'âge médian des patients traités (n = 327) était de 54 ans (limites : 19-70) ; 64 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient blancs, 17 % noirs, 14 % hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m² (limites : 18-56 kg/m²) ; 78 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 17 % avaient une cirrhose ; 89 % étaient infectés par un VHC de génotype 1 et 11 % par un VHC de génotype 4, 5 ou 6. Le tableau 7 présente les taux de réponse pour le groupe sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 7 : Taux de réponse : étude NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semaines (n = 327)
RVS12 globale	91 % (296/327)
Réponse pour les patients sans RVS12	
Échec virologique sous traitement	0/327
Rechute ^a	9 % (28/326)
Autres ^b	1 % (3/327)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Les taux de réponse pour une sélection de sous-groupes sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes : étude NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semaines (n = 327)
Génotype	
Génotype 1	90 % (262/292)
Génotype 4, 5 ou 6	97 % (34/35)
Cirrhose	
Non	93 % (253/273)
Oui	80 % (43/54)
Origine ethnique	
Noirs	87 % (47/54)
Non-Noirs	91 % (249/273)

Les taux de RVS12 étaient similairement élevés chez les patients porteurs de l'allèle C/C IL28B à l'inclusion [94/95 (99 %)] et les patients non-C/C (C/T ou T/T) [202/232 (87 %)].

27/28 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont atteint la RVS12. Le seul sujet infecté par un VHC de génotype 5 et les 6 patients infectés par un VHC de génotype 6 ont atteint la RVS12 dans cette étude.

Études cliniques chez des patients présentant une hépatite C chronique de génotype 2 ou 3

Adultes naïfs de tout traitement - FISSION (étude 1231)

FISSION était une étude randomisée, en ouvert, contre traitement actif, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine *versus* un traitement de 24 semaines par peginterféron alfa 2a plus ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. La dose de ribavirine utilisée dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000-1 200 mg/jour), alors que dans le groupe peginterféron alfa 2a + ribavirine elle était de 800 mg/jour quel que soit le poids. Les patients ont été randomisés en deux groupes égaux (1/1), avec stratification par critère de cirrhose (présence *versus* absence), génotype du VHC (2 *versus* 3) et taux d'ARN du VHC à l'inclusion ($< 6 \log_{10}$ UI/mL *versus* $\geq 6 \log_{10}$ UI/mL). Les patients avec une infection à VHC de génotype 2 ou 3 étaient recrutés dans un rapport de 1/3 environ.

L'âge médian des patients traités (n = 499) était de 50 ans (limites : 19-77) ; 66 % des patients étaient de sexe masculin ; 87 % étaient blancs, 3 % noirs, 14 % hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (limites : 17-52 kg/m²) ; 57 % avaient un taux d'ARN du VHC $> 6 \log_{10}$ UI/mL à l'inclusion ; 20 % avaient une cirrhose ; 72 % étaient infectés par un VHC de génotype 3. Le tableau 9 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 9 : Taux de réponse : étude FISSION

	SOF+RBV 12 semaines (n = 256)^a	PEG+RBV 24 semaines (n = 243)
RVS12 globale	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Génotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Génotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Rechute ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Autres ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. L'analyse d'efficacité inclut 3 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

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

c. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

La différence des taux globaux de RVS12 entre les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine était de 0,3 % (intervalle de confiance à 95 % : -7,5 % à 8,0 %), ce qui correspond au critère de non-infériorité prédéfini.

Les taux de réponse chez les patients atteints de cirrhose à l'inclusion sont présentés, par génotype du VHC, dans le tableau 10.

Tableau 10 : Taux de RVS12 par classification de cirrhose et de génotype : étude FISSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 73)^a	PEG+RBV 24 semaines (n = 67)	SOF+RBV 12 semaines (n = 183)	PEG+RBV 24 semaines (n = 176)
Cirrhose				
Non	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Oui	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a. L'analyse d'efficacité inclut 3 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

Adultes intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron - POSITRON (étude 107)

POSITRON était une étude randomisée, en double aveugle contre placebo, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine (n = 207) versus placebo (n = 71) chez des patients intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron. Les patients étaient randomisés dans un rapport de 3/1, avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence).

L'âge médian des patients traités (n = 278) était de 54 ans (limites : 21-75) ; 54 % des patients étaient de sexe masculin ; 91 % étaient blancs, 5 % étaient noirs, 11 % étaient hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (limites : 18-53 kg/m²) ; 70 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 16 % avaient une cirrhose ; 49 % étaient infectés par un VHC de génotype 3. Les proportions de patients qui étaient intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron étaient respectivement de 9 %, 44 % et 47 %. La plupart des patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHC (81,3 %). Le tableau 11 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et placebo.

Tableau 11 : Taux de réponse : étude POSITRON

	SOF+RBV 12 semaines (n = 207)	Placebo 12 semaines (n = 71)
RVS12 globale	78 % (161/207)	0/71
Génotype 2	93 % (101/109)	0/34
Génotype 3	61 % (60/98)	0/37
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/207	97 % (69/71)
Rechute ^a	20 % (42/205)	0/0
Autres ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le taux de RVS12 dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était significativement supérieur comparé au placebo ($p < 0.001$).

Le tableau 12 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du statut par rapport à l'interféron.

Tableau 12 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude POSITRON

	SOF+RBV 12 semaines	
	Génotype 2 (n = 109)	Génotype 3 (n = 98)
Cirrhose		
Non	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Oui	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Classification interféron		
Inéligible	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolérant	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Refusant l'interféron	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Adultes préalablement traités - FUSION (étude 108)

FUSION était une étude randomisée, en double aveugle, évaluant un traitement de 12 ou 16 semaines par sofosbuvir + ribavirine chez des patients qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron (non-réponse ou rechute). Les patients étaient randomisés en groupes égaux (1/1) avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence) et le génotype du VHC (2 *versus* 3).

L'âge médian des patients traités (n = 201) était de 56 ans (limites : 24-70) ; 70 % des patients étaient de sexe masculin ; 87 % étaient blancs, 3 % noirs, 9 % hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m² (limites : 19-44 kg/m²) ; 73 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 34 % avaient une cirrhose ; 63 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 75 % avaient rechuté. Le tableau 13 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 16 semaines.

Tableau 13 : Taux de réponse : étude FUSION

	SOF+RBV 12 semaines (n = 103)^a	SOF+RBV 16 semaines (n = 98)^a
RVS12 globale	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Génotype 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Génotype 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/103	0/98
Rechute ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Autres ^c	3 % (3/103)	0/98

a. L'analyse d'efficacité inclut 6 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

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

c. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 14 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du type de réponse à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 14 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude FUSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 39)	SOF+RBV 16 semaines (n = 35)	SOF+RBV 12 semaines (n = 64)	SOF+RBV 16 semaines (n = 63)
Cirrhose				
Non	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Oui	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Réponse à un précédent traitement du VHC				
Rechute	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Non-réponse	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Adultes naïfs de tout traitement et préalablement traités - VALENCE (étude 133)

VALENCE était une étude de phase 3 qui a évalué le sofosbuvir en association avec la ribavirine, dont la dose était calculée en fonction du poids, pour le traitement d'une infection à VHC de génotype 2 ou 3 chez des patients naïfs de tout traitement ou qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron, y compris des patients présentant une cirrhose compensée. L'étude était conçue pour comparer directement le sofosbuvir plus la ribavirine au placebo pendant 12 semaines. Cependant, sur la base de nouvelles données, l'aveugle de l'étude a été levé et tous les patients infectés par un VHC de génotype 2 ont continué à recevoir le sofosbuvir plus la ribavirine pendant 12 semaines, alors que le traitement des patients infectés par un VHC de génotype 3 a été prolongé à 24 semaines. Onze patients infectés par un VHC de génotype 3 avaient déjà reçu le traitement par sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines au moment de la modification.

L'âge médian des patients traités (n = 419) était de 51 ans (limites : 19-74) ; 60 % des patients étaient de sexe masculin ; l'indice de masse corporelle médian était de 25 kg/m² (limites : 17-44 kg/m²) ; le taux moyen d'ARN du VHC était de 6,4 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 21 % avaient une cirrhose ; 78 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 65 % avaient rechuté. Le tableau 15 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 24 semaines.

Les patients ayant reçu le placebo ne sont pas inclus dans les tableaux étant donné qu'aucun n'a obtenu une RVS12.

Tableau 15 : Taux de réponse : étude VALENCE

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 12 semaines (n = 11)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
RVS12 globale	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Réponse pour les patients sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Rechute ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Autres ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 16 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et d'une exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 16 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude VALENCE

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
Sujets naïfs de tout traitement	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Non cirrhotiques	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Cirrhotiques	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Sujets préalablement traités	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Non cirrhotiques	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Cirrhotiques	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Concordance entre la RVS12 et la RVS24

La concordance entre la RVS12 et la RVS24 (RVS à 24 semaines après la fin du traitement) après traitement par le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou la ribavirine plus l'interféron pégylé démontre une valeur prédictive positive de 99 % et une valeur prédictive négative de 99 %.

Efficacité et sécurité cliniques dans les populations particulières

Patients adultes co-infectés VHC/VIH – PHOTON-1 (étude 123)

Une étude clinique en ouvert sur le sofosbuvir a évalué la sécurité et l'efficacité de 12 ou 24 semaines de traitement par sofosbuvir et ribavirine chez des patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1, 2 ou 3 co-infectés par le VIH-1. Les patients infectés par le génotype 2 ou 3 du VHC étaient naïfs de tout traitement ou avaient déjà été traités, tandis que les patients infectés par le génotype 1 étaient naïfs de tout traitement préalable. La durée du traitement était de 12 semaines chez les patients naïfs de tout traitement présentant une infection à VHC de génotype 2 ou 3 et de 24 semaines chez les patients pré-traités présentant une infection à VHC de génotype 3, ainsi que chez les patients présentant une infection à VHC de génotype 1. Les patients ont reçu 400 mg de sofosbuvir et une dose de ribavirine en fonction de leur poids (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg ou 1 200 mg pour ceux pesant ≥ 75 kg). Soit les patients n'étaient pas sous traitement antirétroviral et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 500 cellules/mm³, soit ils étaient sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH-1 indétectable, et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 200 cellules/mm³. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients recevaient un traitement antirétroviral au moment de leur recrutement. Des données de RVS12 préliminaires sont disponibles pour 210 patients.

Le tableau 17 présente les taux de réponse par génotype et exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 17 : Taux de réponse : étude PHOTON-1

	Génotype 2/3 Naïfs de tout traitement SOF+RBV 12 semaines (n = 68)	Génotype 2/3 Pré-traités SOF+RBV 24 semaines (n = 28)	Génotype 1 Naïfs de tout traitement SOF+RBV 24 semaines (n = 114)
RVS12 globale	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Réponse pour les patients sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Rechute ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Autres ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 18 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique.

Tableau 18 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude PHOTON-1

	VHC de génotype 2		VHC de génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines NT (n = 26)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 15)	SOF+RBV 12 semaines NT (n = 42)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 13)
Global	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Absence de cirrhose	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Cirrhose	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

NT = naïfs de tout traitement ; PT = pré-traités.

Patients adultes en attente de transplantation hépatique – Étude 2025

Le sofosbuvir a été étudié chez des patients infectés par le VHC avant qu'ils ne reçoivent une transplantation hépatique au cours d'une étude clinique en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité du sofosbuvir et de la ribavirine administrés avant la transplantation pour prévenir une réinfection par le VHC après la transplantation. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la réponse virologique post-transplantation (RVpT, définie par un taux d'ARN du VHC < LIQ 12 semaines après la transplantation). Les patients infectés par le VHC, quel que soit le génotype, avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) satisfaisant les critères de MILAN ont reçu 400 mg de sofosbuvir et 1 000-1 200 mg de ribavirine par jour pendant un maximum de 24 semaines, une durée qui a été portée jusqu'à 48 semaines par la suite, ou jusqu'à la transplantation hépatique, selon l'évènement qui s'est produit en premier. Une analyse intermédiaire a été effectuée sur 61 patients qui ont reçu le sofosbuvir et la ribavirine ; la majorité des patients étaient porteurs d'un VHC de génotype 1, 44 avaient un score de CPT A et 17 avaient un score de CPT B. Sur ces 61 patients, 44 ont reçu la transplantation hépatique après un traitement par sofosbuvir et ribavirine d'une durée allant jusqu'à 48 semaines ; 41 avaient un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation. Les taux de réponse virologique des 41 patients transplantés, présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ, sont indiqués dans le tableau 19. La durée de la suppression virale avant la transplantation était le facteur le plus prédictif de la RVpT chez les patients dont le taux d'ARN du VHC était < LIQ au moment de la transplantation.

Tableau 19 : Réponse virologique post-transplantation chez les patients présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation hépatique

	Semaine 12 post-transplantation (RVpT)^b
Réponse virologique chez les patients évaluables ^a	23/37 (62 %)

a. Les patients évaluables étaient les patients ayant atteint le point d'évaluation spécifié au moment de l'analyse intermédiaire.

b. RVpT : réponse virologique post-transplantation (taux d'ARN du VHC < LIQ à 12 semaines post-intervention).

Chez les patients qui ont arrêté le traitement à 24 semaines, conformément au protocole, le taux de rechute était de 11/15.

Transplantés hépatiques adultes - Étude 0126

Le sofosbuvir a été étudié au cours d'une étude clinique en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 24 semaines par sofosbuvir et ribavirine chez des patients atteints d'hépatite C chronique ayant reçu une transplantation hépatique. Les patients éligibles devaient être âgés de ≥ 18 ans et avoir reçu une transplantation hépatique 6 à 150 mois avant le screening. Les patients présentaient un taux d'ARN du VHC $\geq 10^4$ UI/mL lors de la sélection et une infection chronique par le VHC documentée avant la transplantation. La dose initiale de ribavirine était de 400 mg administrée en doses quotidiennes fractionnées. Chez les patients dont les taux d'hémoglobine se sont maintenus à ≥ 12 g/dL, la dose de ribavirine a été augmentée aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines au maximum jusqu'à atteindre la dose appropriée en fonction de leur poids (1 000 mg par jour chez les patients pesant < 75 kg, 1 200 mg par jour chez les patients pesant ≥ 75 kg). La dose médiane de ribavirine était de 600 mg - 800 mg par jour entre les semaines 4 et 24.

Quarante patients (33 présentant une infection à VHC de génotype 1, 6 présentant une infection à VHC de génotype 3 et 1 présentant une infection à VHC de génotype 4) ont été recrutés, dont 35 chez lesquels un traitement antérieur à base d'interféron avait échoué et 16 qui présentaient une cirrhose. Au total, 28 des 40 patients (70 %) ont obtenu une RVS12 ; 22/33 (73 %) des patients infectés par un VHC de génotype 1, 6/6 (100 %) des patients infectés par un VHC de génotype 3 et 0/1 (0 %) des patients infectés par un VHC de génotype 4. Tous les patients ayant obtenu une RVS12 ont également obtenu une RVS24 et une RVS48.

Résumé des résultats en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement : comparaison des études

Les tableaux suivants (tableaux 20 à 23) présentent les données issues des études de phase 2 et 3 en fonction des schémas thérapeutiques de manière à aider les cliniciens à déterminer le traitement le plus adapté à chaque patient.

Tableau 20 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 1

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	90 % (262/292)
		Génotype 1a	92 % (206/225)
		Génotype 1b	83 % (55/66)
		Absence de cirrhose	93 % (253/273)
		Cirrhose	80 % (43/54)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global	76 % (87/114)
		Génotype 1a	82 % (74/90)
		Génotype 1b	54 % (13/24)
		Absence de cirrhose	77 % (84/109)
		Cirrhose	60 % (3/5)

Naïfs de tout traitement (QUANTUM ^b et 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^c	65 % (104/159)
		Génotype 1a ^c	69 % (84/121)
		Génotype 1b ^c	53 % (20/38)
		Absence de cirrhose ^c	68 % (100/148)
		Cirrhose ^c	36 % (4/11)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

- L'association du sofosbuvir, du peginterféron alfa et de la ribavirine n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités. Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine, fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).
- Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS.
- Données récapitulatives issues des deux études.

Tableau 21 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 2

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	95 % (69/73)
		Absence de cirrhose	97 % (59/61)
		Cirrhose	83 % (10/12)
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	93 % (101/109)
		Absence de cirrhose	92 % (85/92)
		Cirrhose	94 % (16/17)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	82 % (32/39)
		Absence de cirrhose	90 % (26/29)
		Cirrhose	60 % (6/10)
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	97 % (31/32)
		Absence de cirrhose	97 % (29/30)
		Cirrhose	100 % (2/2)
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	90 % (37/41)
		Absence de cirrhose	91 % (30/33)
		Cirrhose	88 % (7/8)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	89 % (31/35)
		Absence de cirrhose	92 % (24/26)
		Cirrhose	78 % (7/9)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	88 % (23/26)
		Absence de cirrhose	88 % (22/25)
		Cirrhose	100 % (1/1)
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^a	93 % (14/15)
		Absence de cirrhose ^a	92 % (12/13)
		Cirrhose ^a	100 % (2/2)
Naïfs de tout traitement (ELECTRON ^b et PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global ^c	96 % (25/26)
Préalablement traités (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	96 % (22/23)
		Absence de cirrhose	100 % (9/9)
		Cirrhose	93 % (13/14)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

- Ces données sont préliminaires.
- Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.
- Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 22 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l’infection à VHC de génotype 3

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	56 % (102/183)
		Absence de cirrhose	61 % (89/145)
		Cirrhose	34 % (13/38)
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	61 % (60/98)
		Absence de cirrhose	68 % (57/84)
		Cirrhose	21 % (3/14)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	30 % (19/64)
		Absence de cirrhose	37 % (14/38)
		Cirrhose	19 % (5/26)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	62 % (39/63)
		Absence de cirrhose	63 % (25/40)
		Cirrhose	61 % (14/23)
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	93 % (98/105)
		Absence de cirrhose	94 % (86/92)
		Cirrhose	92 % (12/13)
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	77 % (112/145)
		Absence de cirrhose	85 % (85/100)
		Cirrhose	60 % (27/45)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	67 % (28/42)
		Absence de cirrhose	67 % (24/36)
		Cirrhose	67 % (4/6)
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^a	92 % (12/13)
		Absence de cirrhose ^a	100 % (8/8)
		Cirrhose ^a	80 % (4/5)
Naïfs de tout traitement (ELECTRON ^b et PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global ^c	97 % (38/39)
Préalablement traités (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	83 % (20/24)
		Absence de cirrhose	83 % (10/12)
		Cirrhose	83 % (10/12)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

a. Ces données sont préliminaires.

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.

c. Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 23 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l’infection à VHC de génotype 4, 5 et 6

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	97 % (34/35)
		Absence de cirrhose	100 % (33/33)
		Cirrhose	50 % (1/2)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'étude 0154 était une étude clinique en ouvert qui évaluait la sécurité et l'efficacité de 24 semaines de traitement par sofosbuvir en association avec la ribavirine chez 20 patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse. À la suite du traitement par 200 mg ou 400 mg en association avec la ribavirine, le taux de RVS12 chez les patients présentant une IRT était de 40 % et 60 % respectivement. La sécurité et l'efficacité de 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir chez 18 patients infectés par le VHC de génotype 1 et présentant

une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse ont également été étudiées dans l'étude 0154. À l'inclusion, deux patients présentaient une cirrhose et le DFGe moyen était de 24,9 mL/min (limites : 9,0 à 39,6). Une RVS12 a été obtenue chez 100 % (18/18) des patients traités par lédipasvir/sofosbuvir.

L'étude 4063 était une étude clinique en ouvert qui évaluait une association à dose fixe de sofosbuvir et de lédipasvir chez 95 patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse. Les taux de RVS pour les groupes de traitement par lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines étaient de 93 % (42/45), 100 % (31/31) et 79 % (15/19) respectivement. Parmi les sept patients n'ayant pas obtenu de RVS12, aucun n'a présenté d'échec virologique ou n'a rechuté.

L'étude 4062 était une étude clinique en ouvert qui évaluait une association à dose fixe de sofosbuvir et de velpatasvir chez 59 patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse. Le taux de RVS était de 95 % (56/59) ; parmi les trois patients n'ayant pas obtenu de RVS12, un a terminé le traitement par sofosbuvir en association avec le velpatasvir et a rechuté.

Population pédiatrique

L'efficacité du sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus, a été évaluée dans un essai clinique en ouvert de phase 2, qui incluait 106 patients présentant une infection chronique par un VHC de génotype 2 (n = 31) ou de génotype 3 (n = 75). Les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 dans l'essai ont été traités par le sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, respectivement.

Patients âgés de 12 à < 18 ans :

Le sofosbuvir a été évalué chez 52 patients âgés de 12 à < 18 ans présentant une infection par un VHC de génotype 2 (n = 13) ou de génotype 3 (n = 39). L'âge médian était de 15 ans (limites : 12 à 17) ; 40 % des patients étaient de sexe féminin, 90 % étaient blancs, 4 % noirs et 2 % asiatiques ; 4 % étaient hispaniques ou latino-américains ; le poids moyen était de 60,4 kg (limites : 29,6 à 75,6 kg) ; 17 % avaient été préalablement traités ; 65 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion égaux ou supérieurs à 800 000 UI/mL ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (69 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 98 % (de 100 % [13/13] chez les patients infectés par le génotype 2 et de 97 % [38/39] chez les patients infectés par le génotype 3). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute sous traitement. Un patient infecté par le VHC de génotype 3 a obtenu une RVS4 mais n'est pas revenu pour la visite RVS12.

Patients âgés de 6 à < 12 ans :

Le sofosbuvir a été évalué chez 41 patients âgés de 6 à < 12 ans présentant une infection par un VHC de génotype 2 (n = 13) ou de génotype 3 (n = 28). L'âge médian était de 9 ans (limites : 6 à 11) ; 73 % des patients étaient de sexe féminin, 71 % étaient blancs et 20 % asiatiques ; 15 % étaient hispaniques ou latino-américains ; le poids moyen était de 33,7 kg (limites : 15,1 à 80,0 kg) ; 98 % étaient naïfs de traitement ; 46 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion égaux ou supérieurs à 800 000 UI/mL ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (98 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS12 était de 100 % (de 100 % [13/13] chez les patients infectés par le génotype 2 et de 100 % [28/28] chez les patients infectés par le génotype 3). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute sous traitement.

Patients âgés de 3 à < 6 ans :

Le sofosbuvir a été évalué chez 13 patients âgés de 3 à < 6 ans présentant une infection par un VHC de génotype 2 (n = 5) ou de génotype 3 (n = 8). L'âge médian était de 4 ans (limites : 3 à 5) ; 77 % des patients étaient de sexe féminin, 69 % étaient blancs, 8 % noirs et 8 % asiatiques ; 8 % étaient hispaniques ou latino-américains ; le poids moyen était de 16,8 kg (limites : 13,0 à 19,2 kg) ; 100 % étaient naïfs de traitement ; 23 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion égaux ou supérieurs à

800 000 UI/mL ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (85 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 92 % (de 80 % [4/5] chez les patients infectés par le génotype 2 et de 100 % [8/8]) chez les patients infectés par le génotype 3). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute sous traitement. Un patient infecté par le VHC de génotype 2 a arrêté prématurément le traitement à l'étude au bout de trois jours en raison du goût anormal du médicament et n'est pas revenu pour la semaine 12 post-traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui est largement métabolisée. Le métabolite actif est formé dans les hépatocytes et n'est pas détecté dans le plasma. Le métabolite principal (> 90 %), le GS-331007, est inactif. Il est formé par une succession de réactions parallèlement à la formation du métabolite actif.

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir et de son principal métabolite circulant, le GS-331007, ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et des patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale, le sofosbuvir est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint ~0,5 à 2 heures après l'administration de la dose, quelle que soit la dose. Le pic plasmatique de GS-331007 est atteint 2 à 4 heures après l'administration. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 (n = 986), l'ASC₀₋₂₄ à l'équilibre pour le sofosbuvir et le GS-331007 était de 1 010 ng•h/mL et 7 200 ng•h/mL, respectivement. Par rapport aux sujets sains (n = 284), l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir et du GS-331007 était supérieure de 57 % et inférieure de 39 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

Effets de la prise de nourriture

Par rapport à une prise à jeun, l'administration d'une dose unique de sofosbuvir avec un repas normalisé à teneur élevée en matières grasses a réduit la vitesse d'absorption du sofosbuvir. Le niveau d'absorption du sofosbuvir a été augmenté approximativement d'un facteur 1,8, avec peu d'effets sur la concentration maximale. L'exposition au GS-331007 n'a pas été modifiée par un repas à teneur élevée en matières grasses.

Distribution

Le sofosbuvir n'est pas un substrat des transporteurs d'influx hépatique, polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou 1B3 et transporteur de cations organiques (OCT) de type 1. Bien qu'il fasse l'objet d'une sécrétion tubulaire active, le GS-331007 n'est pas un substrat des transporteurs rénaux, dont le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ou 3, l'OCT2, la MRP2, la P-gp, la BCRP et la MATE1. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, l'OCT2 et la MATE1.

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines (données *ex vivo*) est d'environ 85 % 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

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), 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*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1, ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, le sofosbuvir et le GS-331007 représentaient environ 4 % et > 90 % de l'exposition systémique aux composés apparentés (somme des ASC du sofosbuvir et de ses métabolites, corrigée des poids moléculaires), respectivement.

Élimination

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 résultats 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 étaient de 0,4 et 27 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité

La linéarité à la dose du sofosbuvir et de son métabolite principal, le GS-331007, a été évaluée chez des sujets sains à jeun. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose dans une plage de doses de 200 mg à 400 mg.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Sexe et race

Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe ou à l'origine ethnique pour le sofosbuvir et le GS-331007.

Personnes âgées

L'analyse par pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la fourchette d'âge analysée (19-75 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Les études cliniques du sofosbuvir ont inclus 65 patients âgés de 65 ans et plus. Les taux de réponse observés chez les patients de plus de 65 ans étaient similaires à ceux des patients plus jeunes dans tous les groupes de traitement.

Insuffisance rénale

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux sofosbuvir et GS-331007 en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 24.

Tableau 24 : Effet de divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir et GS-331007 en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC		
	IR légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/ 1,73 m ²)	IR modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/ 1,73 m ²)	IR sévère (DFGe <30 mL/min/ 1,73 m ²)	IRT nécessitant une dialyse		IR sévère (DFGe <30 mL/min/ 1,73 m ²)	IRT nécessitant une dialyse
				administré 1 h avant la dialyse	administré 1 h après la dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois ↑	2,1 fois ↑	2,7 fois ↑	1,3 fois ↑	1,6 fois ↑	~2 fois ↑	1,9 fois ↑
GS-331007	1,6 fois ↑	1,9 fois ↑	5,5 fois ↑	≥10 fois ↑	≥20 fois ↑	~7 fois ↑	21 fois ↑

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère ($DFGe \geq 50$ et < 80 mL/min/1,73 m²), 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 adultes à fonction rénale normale ($DFGe > 80$ mL/min/1,73 m²). Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée de sofosbuvir.

Chez les patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère traités par 200 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) ou 400 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) pendant 24 semaines ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) pendant 12 semaines, les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 étaient cohérentes avec celles observées chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère.

Les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 ont été étudiées chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités par ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) pendant 8, 12 ou 24 semaines ou par sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) pendant 12 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les essais de phase 2/3 portant sur l'association ledipasvir/sofosbuvir et l'association sofosbuvir/velpatasvir (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (scores de CPT B et C). Par rapport aux patients à fonction hépatique normale, l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC₀₋₂₄ du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse par pharmacocinétique des populations chez les patients adultes 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. Aucun ajustement de la dose de sofosbuvir n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les expositions au sofosbuvir et au GS-331007 chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus étaient similaires à celles des adultes des études de phase 2/3 après administration du sofosbuvir. La pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez les patients pédiatriques âgés de < 3 ans (voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une corrélation a été observée entre l'efficacité, en termes de réponse virologique rapide, et l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Cependant, aucun de ces critères n'est ressorti comme un marqueur global prédictif de l'efficacité (RVS12) à la dose thérapeutique de 400 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

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 la dose induisant une toxicité était 29 fois (rat) et 123 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 9 fois (rat) et 27 fois (chien) 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 30 fois (souris) et 15 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 9 fois supérieure à l'exposition clinique attendue. Dans les études menées chez le rat, les expositions au principal métabolite humain étaient 8 à 28 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

Mannitol (E421)
Cellulose micro-cristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enrobage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

6 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de 400 mg de Sovaldi sont conditionnés en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) avec un système de fermeture de sécurité pour enfants en polypropylène, contenant 28 comprimés pelliculés, avec du Silicagel comme déshydratant et un tampon de polyester.

Les comprimés de 200 mg de Sovaldi sont conditionnés en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) avec un système de fermeture de sécurité pour enfants en polypropylène, contenant 28 comprimés pelliculés et un tampon de polyester.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- emballage extérieur contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés
- et pour les comprimés de 400 mg uniquement ; emballage extérieur contenant 84 (3 flacons de 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

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

Date de première autorisation : 16 janvier 2014

Date du dernier renouvellement : 17 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 150 mg granulés enrobés en sachet
Sovaldi 200 mg granulés enrobés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sovaldi 150 mg granulés enrobés en sachet

Chaque sachet contient 150 mg de sofosbuvir.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque sachet de 150 mg contient 173 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Sovaldi 200 mg granulés enrobés en sachet

Chaque sachet contient 200 mg de sofosbuvir.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque sachet de 200 mg contient 231 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés enrobés en sachet.

Granulés enrobés blancs ou blanchâtres en sachet.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sovaldi est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée de Sovaldi chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est basée sur le poids (comme décrit dans le tableau 2). Sovaldi doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

Sovaldi doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. Sovaldi n'est pas recommandé en monothérapie (voir rubrique 5.1). Consulter également le Résumé des caractéristiques du produit des

médicaments utilisés en association avec Sovaldi. Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour les patients adultes et pédiatriques recevant le traitement combiné avec Sovaldi

Population de patients*	Traitement	Durée
Patients adultes atteints d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi + ribavirine ^c + peginterféron alfa	12 semaines ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirine ^c	24 semaines
	Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa (voir rubrique 4.4)	
Patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'une HCC de génotype 2	Sovaldi ^d + ribavirine ^{c, e}	12 semaines ^b
Patients adultes atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi + ribavirine ^c + peginterféron alfa	12 semaines ^b
	Sovaldi + ribavirine ^c	24 semaines
Patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi ^d + ribavirine ^c	24 semaines
Patients adultes atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	Sovaldi + ribavirine ^c	Jusqu'à la transplantation hépatique ^f

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

- L'association de Sovaldi, de la ribavirine et du peginterféron alfa n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités (voir rubrique 4.4).
- Une prolongation de la durée du traitement au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine).
- Adultes : ribavirine calculée en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg) ; administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture. Patients pédiatriques : voir le tableau 3 ci-dessous pour la posologie recommandée de ribavirine.
- Voir le tableau 2 pour la posologie recommandée de Sovaldi en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.
- Voir le tableau 3 pour la posologie recommandée de ribavirine en fonction du poids pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.
- Voir le paragraphe « Populations particulières de patients – Patients en attente d'une transplantation hépatique » ci-dessous.

Tableau 2 : Posologie pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus utilisant des granulés pour administration orale de Sovaldi*

Poids corporel (kg)	Posologie des granulés pour administration orale de Sovaldi	Dose quotidienne de sofosbuvir
≥ 35	deux sachets de granulés de 200 mg une fois par jour	400 mg/jour
17 à < 35	un sachet de granulés de 200 mg une fois par jour	200 mg/jour
< 17	un sachet de granulés de 150 mg une fois par jour	150 mg/jour

* Sovaldi est également disponible sous forme de comprimés pelliculés pour l'administration chez les patients pédiatriques atteints d'une HCC âgés de 3 ans et plus (voir rubrique 5.1). Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit de Sovaldi 200 mg ou 400 mg comprimés.

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

Tableau 3 : Posologie recommandée de la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec Sovaldi aux patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus infectés par le VHC.

Poids corporel (kg)	Dose de ribavirine*
< 47	15 mg/kg/jour
47 – 49	600 mg/jour
50 – 65	800 mg/jour
66 – 80	1 000 mg/jour
> 81	1 200 mg/jour

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

Pour la co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC, voir rubrique 4.4.

Modification de la dose chez les adultes

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sovaldi.

Si le sofosbuvir est utilisé en association avec le peginterféron alfa et si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à ce médicament, il convient de réduire la dose de peginterféron alfa, voire d'arrêter le traitement. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit du peginterféron alfa pour plus d'informations sur la réduction de la dose de peginterféron alfa, et/ou l'arrêt de ce traitement.

Si 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 4 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 4 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine co-administrée avec Sovaldi chez les adultes

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les patients sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les patients avec des antécédents de cardiopathie stable	Diminution du taux d'hémoglobine \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).

Modification de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sovaldi.

Si 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. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit pour obtenir des recommandations relatives à la modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Arrêt de l'administration

En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sovaldi, Sovaldi doit également être arrêté (voir rubrique 4.4).

Vomissements et doses oubliées

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 2 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre une autre dose. S'ils vomissent plus de 2 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose. Ces recommandations reposent sur la cinétique d'absorption du sofosbuvir et du GS-331007 qui tend à indiquer que la majorité de la dose est absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise.

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

Populations particulières de patients

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 de Sovaldi n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Sovaldi peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de Sovaldi 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 Sovaldi n'ont pas été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée.

Patients en attente de transplantation hépatique

La durée d'administration de Sovaldi chez les patients en attente d'une transplantation hépatique doit être définie sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le patient concerné (voir rubrique 5.1).

Transplantés hépatiques adultes

L'administration de Sovaldi en association avec la ribavirine est recommandée pendant 24 semaines chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique. Chez l'adulte, la dose initiale recommandée de ribavirine est de 400 mg administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture. Si la dose initiale de ribavirine est bien tolérée, la dose peut être progressivement augmentée 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 de ribavirine n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon la situation clinique, en s'appuyant sur les taux d'hémoglobine (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique âgée de < 3 ans

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

Mode d'administration

Voie orale.

Sovaldi doit être pris peu de temps avant le repas, peu de temps après le repas ou pendant le repas.

Pour avaler les granulés pour administration orale de Sovaldi plus facilement, vous pouvez utiliser de la nourriture ou de l'eau comme décrit ci-dessous. Sovaldi peut aussi être avalé sans nourriture ni eau.

Prise des granulés Sovaldi avec de la nourriture pour les avaler plus facilement

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

Prise des granulés Sovaldi avec de l'eau pour les avaler plus facilement

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

Prise des granulés Sovaldi sans nourriture ni eau

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Sovaldi n'est pas recommandé en monothérapie et doit être prescrit en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection à VHC. En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sovaldi, Sovaldi doit également être arrêté (voir rubrique 4.2). Consulter le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments prescrits en association avec Sovaldi avant de commencer le traitement par Sovaldi.

Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Sovaldi qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance

du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

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

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

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

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

Traitement des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités

Sovaldi n'a pas été étudié dans le cadre d'une étude de phase 3 chez des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités. Par conséquent, la durée optimale du traitement n'a pas été établie dans cette population (voir également rubriques 4.2 et 5.1).

Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).

Traitement des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6

Les données cliniques qui sous-tendent l'utilisation de Sovaldi chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6 sont très limitées (voir rubrique 5.1).

Traitement sans interféron pour l'infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6

Les traitements à base de Sovaldi, mais sans interféron chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 n'ont pas fait l'objet d'études de phase 3 (voir rubrique 5.1). Le traitement et la durée de traitement optimaux n'ont pas été établis. Ce type de traitements ne devra être utilisé que pour les patients intolérants ou inéligibles au traitement par interféron et devant être traités de façon urgente.

Co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC

Sovaldi doit être co-administré avec d'autres médicaments antiviraux à action directe uniquement s'il est estimé que, d'après les données disponibles, le bénéfice est supérieur aux risques. Il n'existe pas de données étayant l'administration concomitante de Sovaldi et du télaprévir ou du bocéprévir. Une telle co-administration est déconseillée (voir également rubrique 4.5).

Utilisation concomitante avec la ribavirine pendant la grossesse

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leur partenaire de sexe masculin 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.

Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp

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

Utilisation chez les patients diabétiques

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

Insuffisance rénale

Les données de sécurité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et une IRT nécessitant une hémodialyse. Sovaldi peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus 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 également la rubrique 5.2).

Excipients

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

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

Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique. Après administration orale de Sovaldi, le sofosbuvir est rapidement absorbé et subit un effet de premier passage hépatique et un métabolisme intestinal importants. Le clivage hydrolytique intracellulaire de la pro-drogue catalysé par des enzymes telles que la carboxylestérase 1 et les étapes ultérieures de phosphorylation catalysées par des nucléotides kinases conduisent à la formation de l'analogue nucléotidique de l'uridine triphosphate, qui est pharmacologiquement actif. Le principal métabolite circulant inactif, le GS-331007, qui représente plus de 90 % de l'exposition systémique aux composés issus du sofosbuvir, est formé par une succession de réactions parallèlement à la formation du métabolite actif. La molécule mère (le sofosbuvir) représente environ 4 % de l'exposition systémique à ces composés (voir rubrique 5.2). Dans les études de pharmacologie clinique, le sofosbuvir et le GS-331007 ont tous deux fait l'objet d'analyses pharmacocinétiques.

Le sofosbuvir est un substrat du transporteur de médicaments P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*), alors que le GS-331007 ne l'est pas.

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi et ils sont par conséquent contre-indiqués avec Sovaldi (voir rubrique 4.3). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme le modafinil, l'oxcarbazépine et la rifapentine) peuvent

diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi. La co-administration de ce type de médicaments avec Sovaldi n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La co-administration de Sovaldi et de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir sans augmenter celle du GS-331007. Par conséquent, Sovaldi peut être co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP, et ne devraient donc pas augmenter l'exposition aux médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

L'activation métabolique intracellulaire du sofosbuvir est médiée par les voies de l'hydrolase et de phosphorylation des nucléotides, qui sont généralement de faible affinité et à haute capacité, sur lesquelles il est peu probable que les médicaments pris conjointement aient un effet (voir rubrique 5.2).

Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

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

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

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

Autres interactions

Les informations sur les interactions médicamenteuses de Sovaldi avec les médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous (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). Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 5 : Interactions entre Sovaldi 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 Sovaldi
ANALEPTIQUES		
Modafinil	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration de Sovaldi avec le modafinil devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée.

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 Sovaldi
ANTIARHYTHMIQUES		
Amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone et de sofosbuvir inconnu.	La co-administration d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et de Sovaldi (voir rubriques 4.4 et 4.8).
ANTICOAGULANTS		
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Sovaldi.
ANTICONVULSIVANTS		
Phénytoïne Phénobarbital	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43-0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46-0,59) C _{min} (ND/SO) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97-1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,04) C _{min} (ND/SO) (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec la carbamazépine (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration de Sovaldi avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée (voir rubrique 4.4).
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine ^f (600 mg dose unique)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24-0,32) C _{min} (ND/SO) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88-1,03) C _{min} (ND/SO) (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{a,b}	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
Rifabutine	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53-0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63-0,91) C _{min} (ND/SO) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03-1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95-1,12) C _{min} (ND/SO) (Induction de la P-gp)	En cas de co-administration avec la rifabutine, aucune adaptation posologique de Sovaldi n'est nécessaire.
Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration de Sovaldi avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée (voir rubrique 4.4).
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Sovaldi est contre-indiqué avec le millepertuis (voir rubrique 4.3).
AGENTS ANTI-VHC : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VHC		
Bocéprévir (BOC) Télaprévir (TPV)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ou BOC)	Il n'existe pas de données d'interactions médicamenteuses concernant la co-administration de Sovaldi et de bocéprévir ou de télaprévir.
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone ^f (Traitement d'entretien par méthadone [30-130 mg/jour])	<i>R-méthadone</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77-1,14) <i>S-méthadone</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74-1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30 ^c (1,00-1,69) C _{min} (ND/SO) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04 ^c (0,89-1,22) C _{min} (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de méthadone, 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 Sovaldi
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine ^e (600 mg dose unique)	<p><i>Ciclosporine</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20) C_{min} (ND/SO)</p>	Aucune adaptation posologique du sofosbuvir ou de la ciclosporine n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et une éventuelle adaptation posologique de la ciclosporine peuvent être nécessaires.
Tacrolimus ^e (5 mg dose unique)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59-0,90) ↔ ASC 1,09 (0,84-1,40) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65-1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81-1,57) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83-1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87-1,13) C_{min} (ND/SO)</p>	Aucune adaptation posologique du sofosbuvir ou du tacrolimus n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et une éventuelle adaptation posologique du tacrolimus peuvent être nécessaires.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Éfavirenz ^f (600 mg une fois par jour) ^d	<p><i>Éfavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85-1,06) ↔ ASC 0,96 (0,91-1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93-0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'éfavirenz, 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 Sovaldi
Emtricitabine ^f (200 mg une fois par jour) ^d	<p><i>Emtricitabine</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'emtricitabine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ténofovir disoproxil ^f (245 mg une fois par jour) ^d	<p><i>Ténofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08-1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91-1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91-1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de ténofovir disoproxil, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Rilpivirine ^f (25 mg une fois par jour)	<p><i>Rilpivirine</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97-1,15) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94-1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90-1,62) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,27) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,01 (0,97-1,04) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de rilpivirine, 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 Sovaldi
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH		
Darunavir boosté par le ritonavir ^f (800/100 mg une fois par jour)	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ 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><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de darunavir (boosté par le ritonavir), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Raltégravir ^f (400 mg deux fois par jour)	<p><i>Raltégravir</i></p> <p>↓ C_{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81-1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99-1,20) ↔ ASC 1,03 (0,97-1,08) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de raltégravir, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/éthinyloestradiol	<p><i>Norelgestromine</i></p> <p>↔ C_{max} 1,06 (0,93-1,22) ↔ ASC 1,05 (0,92-1,20) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Norgestrel</i></p> <p>↔ C_{max} 1,18 (0,99-1,41) ↔ ASC 1,19 (0,98-1,44) C_{min} (ND/SO)</p> <p><i>Éthinylestradiol</i></p> <p>↔ C_{max} 1,14 (0,96-1,36) ↔ ASC 1,08 (0,93-1,25) C_{min} (ND/SO)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de norgestimate/éthinyloestradiol, aucune adaptation posologique du norgestimate/éthinyloestradiol n'est nécessaire.

ND/SO = non disponible/sans objet

a. Rapport moyen (IC 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré avec/sans le sofosbuvir et rapport moyen du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré. Absence d'effet = 1,00.

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

c. Comparaison basée sur des témoins historiques

d. Administré sous la forme d'Atripla

e. Limites de bio-équivalence 80 %-125 %

f. Limites d'équivalence 70 %-143 %.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus 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 (voir rubrique 4.4). Les femmes en âge de procréer et/ou leur partenaire de sexe masculin 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 sofosbuvir chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin avec les doses étudiées les plus élevées. 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 de Sovaldi pendant la grossesse.

Cependant, si la ribavirine est co-administrée avec le sofosbuvir, les contre-indications relatives à l'utilisation de la ribavirine pendant la grossesse s'appliquent (voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine).

Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion des métabolites dans le lait (pour plus de précisions, voir rubrique 5.3).

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

Fertilité

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

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

Sovaldi a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du fait que fatigue, troubles de l'attention, sensations vertigineuses et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par le sofosbuvir en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi chez les adultes

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'ensemble des données issues des cinq études cliniques de phase 3 (contrôlées et non contrôlées).

Sovaldi a été étudié en association avec la ribavirine, avec ou sans peginterféron alfa. Dans ce contexte, aucun effet indésirable spécifique au sofosbuvir n'a été détecté. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les patients sous sofosbuvir et ribavirine ou sofosbuvir, ribavirine et peginterféron alfa ont été la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine (tableau 6). 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 6 : Effets indésirables observés sous sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine

Fréquence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infections et infestations :</i>		
Fréquent	rhinopharyngite	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>		
Très fréquent	diminution de l'hémoglobine	anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie
Fréquent	anémie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>		
Très fréquent	diminution de l'appétit ^d	diminution de l'appétit
Fréquent		perte de poids
<i>Affections psychiatriques :</i>		
Très fréquent	insomnie	insomnie
Fréquent	dépression	dépression, anxiété, agitation
<i>Affections du système nerveux :</i>		
Très fréquent	maux de tête	sensations vertigineuses, maux de tête
Fréquent	troubles de l'attention	migraine, troubles de la mémoire, troubles de l'attention
<i>Affections oculaires :</i>		
Fréquent		vision floue
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>		
Très fréquent		dyspnée, toux
Fréquent	dyspnée, dyspnée d'effort, toux	dyspnée d'effort
<i>Affections gastro-intestinales :</i>		
Très fréquent	nausées	diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	gêne abdominale, constipation, dyspepsie	constipation, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien
<i>Affections hépatobiliaires :</i>		
Très fréquent	augmentation de la bilirubine sérique	augmentation de la bilirubine sérique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>		
Très fréquent		rash, prurit
Fréquent	alopécie, peau sèche, prurit	alopécie, peau sèche
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>		
Très fréquent		arthralgies, myalgies
Fréquent	arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, myalgies	dorsalgies, spasmes musculaires

Fréquence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>		
Très fréquent	fatigue, irritabilité	frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, irritabilité, douleur, fièvre
Fréquent	fièvre, asthénie	douleur de poitrine, asthénie

a. SOF = sofosbuvir ; b. RBV = ribavirine ; c. PEG = peginterféron alfa ; d. La diminution de l'appétit a été identifiée comme un effet indésirable de Sovaldi en association avec la solution buvable de la ribavirine chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 12 ans.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

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

Affections de la peau

Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson

Autre(s) population(s) particulière(s)

Co-infection VIH/VHC

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes co-infectés par le VHC et le VIH a été similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VHC traités par sofosbuvir et ribavirine dans les études cliniques de phase 3 (voir rubrique 5.1).

Patients en attente de transplantation hépatique

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes infectés par le VHC en attente de transplantation hépatique a été similaire à celui observé chez les patients des études cliniques de phase 3 traités par sofosbuvir et ribavirine (voir rubrique 5.1).

Patients présentant une insuffisance rénale

Du sofosbuvir en association à dose fixe avec du lédispavir a été administré pendant 12 semaines à 18 patients présentant une HCC de génotype 1 et une insuffisance rénale sévère dans une étude en ouvert (étude 0154). La sécurité du sofosbuvir en association à dose fixe avec le lédispavir ou le velpatasvir a été étudiée chez 154 patients présentant une IRT nécessitant une dialyse (étude 4062 et étude 4063). Dans ce contexte, l'exposition au métabolite GS-331007 du sofosbuvir est multipliée par 20, dépassant les niveaux auxquels des effets indésirables ont été observés au cours des essais précliniques. Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables et des décès n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients présentant une IRT.

Transplantés hépatiques adultes

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant reçu une transplantation hépatique a été similaire à celui observé chez les patients des études cliniques de phase 3 traités par sofosbuvir et ribavirine (voir rubrique 5.1). Au cours de l'étude 0126, les diminutions du taux d'hémoglobine durant le traitement ont été très fréquentes ; 32,5 % des patients (13/40) ont présenté une réduction du taux d'hémoglobine jusqu'à < 10 g/dL, dont 1 sujet chez lequel la réduction a atteint < 8,5 g/dL. Huit patients (20 %) ont reçu de l'époétine et/ou un produit sanguin. Chez 5 patients (12,5 %), les médicaments de l'étude ont été arrêtés, modifiés ou suspendus en raison d'événements indésirables.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sovaldi chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus sont basées sur les données issues de 106 patients qui ont été traités par Sovaldi et ribavirine pendant 12 semaines (patients infectés par le génotype 2) et pendant 24 semaines (patients infectés par le génotype 3) dans un essai clinique en ouvert de phase 2. Aucun effet indésirable spécifique à Sovaldi n'a été détecté. Les effets indésirables observés concordaient généralement avec ceux observés dans les études

cliniques portant sur l'association Sovaldi plus ribavirine chez les adultes (voir tableau 6). La diminution de l'appétit a été observée comme un effet indésirable très fréquent de Sovaldi lorsqu'il est administré en association avec la solution buvable de la ribavirine chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 12 ans.

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

La plus forte dose documentée de sofosbuvir était une dose unique supra-thérapeutique de 1 200 mg de sofosbuvir, administrée à 59 sujets sains. Dans cette étude, aucun effet indésirable n'a été observé à cette dose et les effets indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo et sofosbuvir 400 mg. Les effets de doses supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Sovaldi. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage de Sovaldi consiste en mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement (ratio d'extraction de 53 %) le principal métabolite circulant (c'est-à-dire le GS-331007). Une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviral à action directe ; Code ATC : J05AP08

Mécanisme d'action

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 la pro-drogue d'un nucléotide 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. Dans un test biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité polymérase de la NS5B recombinante de VHC de génotypes 1b, 2a, 3a et 4a avec une concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) allant de 0,7 à 2,6 µM. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est pas un inhibiteur des ADN- et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Activité antivirale

Dans les tests sur réplicon de VHC, les valeurs de concentration efficace (CE₅₀) du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4a étaient de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 et 0,04 µM, respectivement, et les valeurs de CE₅₀ du sofosbuvir contre des réplicons chimériques 1b codant pour la polymérase NS5B de génotype 2b, 5a ou 6a, allaient de 0,014 à 0,015 µM. La CE₅₀ moyenne (± ET) du sofosbuvir contre les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B provenant d'isolats cliniques était de 0,068 ± 0,024 µM pour le génotype 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 µM pour le génotype 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 µM pour le génotype 2 (n = 15) et 0,085 ± 0,034 µM pour le génotype 3a (n = 106). Dans ces tests, l'activité antivirale *in vitro* du sofosbuvir vis-à-vis des génotypes moins fréquents 4, 5 et 6 a été similaire à celle observée pour les génotypes 1, 2 et 3.

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir.

Résistance

Dans les cultures cellulaires

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les tests biochimiques, la polymérase NS5B recombinante de génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a montré une sensibilité réduite au GS-461203 par rapport aux types sauvages respectifs.

Dans les études cliniques - Adultes

Dans une analyse cumulée de 991 patients qui avaient reçu le sofosbuvir dans les études de phase 3, 226 patients 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. Les séquences de NS5B postérieures à l'inclusion étaient disponibles pour 225 des 226 patients, avec des données de séquençage par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1 %) pour 221 de ces patients. La substitution de résistance associée au sofosbuvir, S282T, n'a été détectée chez aucun de ces patients par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) ou séquençage de population. La substitution S282T dans la NS5B a été détectée chez un seul sujet recevant Sovaldi en monothérapie dans une étude de phase 2. À l'inclusion, < 1 % du VHC de ce sujet portait la mutation S282T et, 4 semaines post-traitement, 99 % de ses virus portaient la mutation S282T, ce qui a entraîné une modification de la CE₅₀ d'un facteur 13,5 et réduit la capacité de réplication virale. Dans les 8 semaines qui ont suivi, la substitution S282T a disparu au profit du type sauvage et n'était plus détectable par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) 12 semaines post-traitement.

Dans les études de phase 3 deux substitutions NS5B, L159F et V321A, ont été détectées dans des échantillons prélevés après rechute post-traitement chez de nombreux patients infectés par le VHC de génotype 3. Aucune variation de la sensibilité au sofosbuvir ou à la ribavirine des isolats des sujets présentant ces substitutions n'a été détectée. De plus, les substitutions S282R et L320F ont été détectées sous traitement par méthode sensible de séquençage (deep-sequencing) chez un sujet en attente de transplantation qui présentait une réponse partielle au traitement. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Effet des polymorphismes initiaux du VHC sur la réponse au traitement

Population adulte

Les séquences de NS5B à l'inclusion ont été obtenues pour 1 292 patients dans les études de phase 3, par séquençage de population, et la substitution S282T n'a été détectée chez aucun sujet pour lequel on disposait de séquences de référence. Dans une analyse évaluant l'effet des polymorphismes initiaux sur la réponse au traitement, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre la présence d'un variant de la NS5B du VHC à l'inclusion et la réponse au traitement.

Population pédiatrique

La présence de VAR de la NS5B n'a eu aucune incidence sur la réponse au traitement. Tous les patients présentant des RAV des inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B à l'inclusion ont obtenu une RVS après le traitement par le sofosbuvir.

Résistance croisée

Les réplicons de VHC exprimant la substitution S282T associée à une résistance au sofosbuvir étaient totalement sensibles aux autres classes d'agents anti-VHC. Le sofosbuvir a conservé son activité contre les substitutions L159F et L320F dans la NS5B, associées à une résistance à d'autres analogues des nucléosides. Le sofosbuvir s'est montré totalement actif contre les substitutions associées à une

résistance aux autres antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B, les inhibiteurs de protéase NS3 et les inhibiteurs de NS5A.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du sofosbuvir a été évaluée dans cinq études de phase 3, chez un total de 1 568 patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 à 6. Une étude a été conduite chez des patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 en association avec le peginterféron alfa 2a et la ribavirine, et les quatre autres études ont été conduites chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en association avec la ribavirine, dont une chez des patients naïfs de tout traitement, une chez des patients intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron, une chez des patients ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron, et une chez tout type de patients, indépendamment de leurs antécédents thérapeutiques ou de leur aptitude à recevoir le traitement par interféron. Dans ces études, les patients avaient une maladie hépatique compensée, notamment une cirrhose. Le sofosbuvir était administré à la dose de 400 mg une fois par jour. La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids, soit 1 000-1 200 mg/jour en deux doses fractionnées et la dose de peginterféron alfa 2a, le cas échéant, était de 180 µg par semaine. La durée du traitement était fixée dans chaque étude et n'était pas guidée par les taux plasmatiques d'ARN du VHC des patients (pas d'algorithme guidé par la réponse).

Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal pour déterminer le taux de guérisons du VHC dans toutes les études, définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Études cliniques chez des patients présentant une hépatite C chronique de génotype 1, 4, 5 ou 6

Patients adultes naïfs de tout traitement - NEUTRINO (étude 110)

NEUTRINO était une étude en ouvert, à un seul bras, évaluant un traitement de 12 semaines par le sofosbuvir en association avec le peginterféron alfa 2a et la ribavirine chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, naïfs de tout traitement.

L'âge médian des patients traités (n = 327) était de 54 ans (limites : 19-70) ; 64 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient blancs, 17 % noirs, 14 % hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m² (limites : 18-56 kg/m²) ; 78 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 17 % avaient une cirrhose ; 89 % étaient infectés par un VHC de génotype 1 et 11 % par un VHC de génotype 4, 5 ou 6. Le tableau 7 présente les taux de réponse pour le groupe sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 7 : Taux de réponse : étude NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semaines (n = 327)
RVS12 globale	91 % (296/327)
Réponse pour les patients sans RVS12	
Échec virologique sous traitement	0/327
Rechute ^a	9 % (28/326)
Autres ^b	1 % (3/327)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Les taux de réponse pour une sélection de sous-groupes sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes : étude NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semaines (n = 327)
Génotype	
Génotype 1	90 % (262/292)
Génotype 4, 5 ou 6	97 % (34/35)
Cirrhose	
Non	93 % (253/273)
Oui	80 % (43/54)
Origine ethnique	
Noirs	87 % (47/54)
Non-Noirs	91 % (249/273)

Les taux de RVS12 étaient similairement élevés chez les patients porteurs de l'allèle C/C IL28B à l'inclusion [94/95 (99 %)] et les patients non-C/C (C/T ou T/T) [202/232 (87 %)].

27/28 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont atteint la RVS12. Le seul sujet infecté par un VHC de génotype 5 et les 6 patients infectés par un VHC de génotype 6 ont atteint la RVS12 dans cette étude.

Études cliniques chez des patients présentant une hépatite C chronique de génotype 2 ou 3

Adultes naïfs de tout traitement - FISSION (étude 1231)

FISSION était une étude randomisée, en ouvert, contre traitement actif, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine *versus* un traitement de 24 semaines par peginterféron alfa 2a plus ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. La dose de ribavirine utilisée dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000-1 200 mg/jour), alors que dans le groupe peginterféron alfa 2a + ribavirine elle était de 800 mg/jour quel que soit le poids. Les patients ont été randomisés en deux groupes égaux (1/1), avec stratification par critère de cirrhose (présence *versus* absence), génotype du VHC (2 *versus* 3) et taux d'ARN du VHC à l'inclusion ($< 6 \log_{10}$ UI/mL *versus* $\geq 6 \log_{10}$ UI/mL). Les patients avec une infection à VHC de génotype 2 ou 3 étaient recrutés dans un rapport de 1/3 environ.

L'âge médian des patients traités (n = 499) était de 50 ans (limites : 19-77) ; 66 % des patients étaient de sexe masculin ; 87 % étaient blancs, 3 % noirs, 14 % hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (limites : 17-52 kg/m²) ; 57 % avaient un taux d'ARN du VHC $> 6 \log_{10}$ UI/mL à l'inclusion ; 20 % avaient une cirrhose ; 72 % étaient infectés par un VHC de génotype 3. Le tableau 9 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 9 : Taux de réponse : étude FISSION

	SOF+RBV 12 semaines (n = 256)^a	PEG+RBV 24 semaines (n = 243)
RVS12 globale	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Génotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Génotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Rechute ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Autres ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. L'analyse d'efficacité inclut 3 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC $< \text{LIQ}$ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

La différence des taux globaux de RVS12 entre les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine était de 0,3 % (intervalle de confiance à 95 % : -7,5 % à 8,0 %), ce qui correspond au critère de non-infériorité prédéfini.

Les taux de réponse chez les patients atteints de cirrhose à l'inclusion sont présentés, par génotype du VHC, dans le tableau 10.

Tableau 10 : Taux de RVS12 par classification de cirrhose et de génotype : étude FISSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 73) ^a	PEG+RBV 24 semaines (n = 67)	SOF+RBV 12 semaines (n = 183)	PEG+RBV 24 semaines (n = 176)
Cirrhose				
Non	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Oui	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a. L'analyse d'efficacité inclut 3 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

Adultes intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron - POSITRON (étude 107)

POSITRON était une étude randomisée, en double aveugle contre placebo, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine (n = 207) versus placebo (n = 71) chez des patients intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron. Les patients étaient randomisés dans un rapport de 3/1, avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence).

L'âge médian des patients traités (n = 278) était de 54 ans (limites : 21-75) ; 54 % des patients étaient de sexe masculin ; 91 % étaient blancs, 5 % étaient noirs, 11 % étaient hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (limites : 18-53 kg/m²) ; 70 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 16 % avaient une cirrhose ; 49 % étaient infectés par un VHC de génotype 3. Les proportions de patients qui étaient intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron étaient respectivement de 9 %, 44 % et 47 %. La plupart des patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHC (81,3 %). Le tableau 11 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et placebo.

Tableau 11 : Taux de réponse : étude POSITRON

	SOF+RBV 12 semaines (n = 207)	Placebo 12 semaines (n = 71)
RVS12 globale	78 % (161/207)	0/71
Génotype 2	93 % (101/109)	0/34
Génotype 3	61 % (60/98)	0/37
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/207	97 % (69/71)
Rechute ^a	20 % (42/205)	0/0
Autres ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le taux de RVS12 dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était significativement supérieur comparé au placebo (p < 0.001).

Le tableau 12 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du statut par rapport à l'interféron.

Tableau 12 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude POSITRON

	SOF+RBV 12 semaines	
	Génotype 2 (n = 109)	Génotype 3 (n = 98)
Cirrhose		
Non	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Oui	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Classification interféron		
Inéligible	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolérant	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Refusant l'interféron	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Adultes préalablement traités - FUSION (étude 108)

FUSION était une étude randomisée, en double aveugle, évaluant un traitement de 12 ou 16 semaines par sofosbuvir + ribavirine chez des patients qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron (non-réponse ou rechute). Les patients étaient randomisés en groupes égaux (1/1) avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence) et le génotype du VHC (2 *versus* 3).

L'âge médian des patients traités (n = 201) était de 56 ans (limites : 24-70) ; 70 % des patients étaient de sexe masculin ; 87 % étaient blancs, 3 % noirs, 9 % hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m² (limites : 19-44 kg/m²) ; 73 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 34 % avaient une cirrhose ; 63 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 75 % avaient rechuté. Le tableau 13 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 16 semaines.

Tableau 13 : Taux de réponse : étude FUSION

	SOF+RBV 12 semaines (n = 103) ^a	SOF+RBV 16 semaines (n = 98) ^a
RVS12 globale	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Génotype 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Génotype 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/103	0/98
Rechute ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Autres ^c	3 % (3/103)	0/98

a. L'analyse d'efficacité inclut 6 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

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

c. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 14 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du type de réponse à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 14 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude FUSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 39)	SOF+RBV 16 semaines (n = 35)	SOF+RBV 12 semaines (n = 64)	SOF+RBV 16 semaines (n = 63)
Cirrhose				
Non	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Oui	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 39)	SOF+RBV 16 semaines (n = 35)	SOF+RBV 12 semaines (n = 64)	SOF+RBV 16 semaines (n = 63)
Réponse à un précédent traitement du VHC				
Rechute	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Non-réponse	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Adultes naïfs de tout traitement et préalablement traités - VALENCE (étude 133)

VALENCE était une étude de phase 3 qui a évalué le sofosbuvir en association avec la ribavirine, dont la dose était calculée en fonction du poids, pour le traitement d'une infection à VHC de génotype 2 ou 3 chez des patients naïfs de tout traitement ou qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron, y compris des patients présentant une cirrhose compensée. L'étude était conçue pour comparer directement le sofosbuvir plus la ribavirine au placebo pendant 12 semaines. Cependant, sur la base de nouvelles données, l'aveugle de l'étude a été levé et tous les patients infectés par un VHC de génotype 2 ont continué à recevoir le sofosbuvir plus la ribavirine pendant 12 semaines, alors que le traitement des patients infectés par un VHC de génotype 3 a été prolongé à 24 semaines. Onze patients infectés par un VHC de génotype 3 avaient déjà reçu le traitement par sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines au moment de la modification.

L'âge médian des patients traités (n = 419) était de 51 ans (limites : 19-74) ; 60 % des patients étaient de sexe masculin ; l'indice de masse corporelle médian était de 25 kg/m² (limites : 17-44 kg/m²) ; le taux moyen d'ARN du VHC était de 6,4 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 21 % avaient une cirrhose ; 78 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 65 % avaient rechuté. Le tableau 1 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 24 semaines.

Les patients ayant reçu le placebo ne sont pas inclus dans les tableaux étant donné qu'aucun n'a obtenu une RVS12.

Tableau 15 : Taux de réponse : étude VALENCE

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 12 semaines (n = 11)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
RVS12 globale	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Réponse pour les patients sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Rechute ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Autres ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 16 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et d'une exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 16 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude VALENCE

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
Sujets naïfs de tout traitement	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Non cirrhotiques	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Cirrhotiques	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Sujets préalablement traités	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Non cirrhotiques	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Cirrhotiques	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Concordance entre la RVS12 et la RVS24

La concordance entre la RVS12 et la RVS24 (RVS à 24 semaines après la fin du traitement) après traitement par le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou la ribavirine plus l'interféron pégylé démontre une valeur prédictive positive de 99 % et une valeur prédictive négative de 99 %.

Efficacité et sécurité cliniques dans les populations particulières

Patients adultes co-infectés VHC/VIH – PHOTON-1 (étude 123)

Une étude clinique en ouvert sur le sofosbuvir a évalué la sécurité et l'efficacité de 12 ou 24 semaines de traitement par sofosbuvir et ribavirine chez des patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1, 2 ou 3 co-infectés par le VIH-1. Les patients infectés par le génotype 2 ou 3 du VHC étaient naïfs de tout traitement ou avaient déjà été traités, tandis que les patients infectés par le génotype 1 étaient naïfs de tout traitement préalable. La durée du traitement était de 12 semaines chez les patients naïfs de tout traitement présentant une infection à VHC de génotype 2 ou 3 et de 24 semaines chez les patients pré-traités présentant une infection à VHC de génotype 3, ainsi que chez les patients présentant une infection à VHC de génotype 1. Les patients ont reçu 400 mg de sofosbuvir et une dose de ribavirine en fonction de leur poids (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg ou 1 200 mg pour ceux pesant ≥ 75 kg). Soit les patients n'étaient pas sous traitement antirétroviral et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 500 cellules/mm³, soit ils étaient sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH-1 indétectable, et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 200 cellules/mm³. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients recevaient un traitement antirétroviral au moment de leur recrutement. Des données de RVS12 préliminaires sont disponibles pour 210 patients.

Le tableau 17 présente les taux de réponse par génotype et exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 17 : Taux de réponse : étude PHOTON-1

	Génotype 2/3 Naïfs de tout traitement SOF+RBV 12 semaines (n = 68)	Génotype 2/3 Préalablement traités SOF+RBV 24 semaines (n = 28)	Génotype 1 Naïfs de tout traitement SOF+RBV 24 semaines (n = 114)
RVS12 globale	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Réponse pour les patients sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Rechute ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Autres ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

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

b. « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 18 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique.

Tableau 18 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude PHOTON-1

	VHC de génotype 2		VHC de génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines NT (n = 26)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 15)	SOF+RBV 12 semaines NT (n = 42)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 13)
Global	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Absence de cirrhose	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Cirrhose	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

NT = naïfs de tout traitement ; PT = pré-traités.

Patients adultes en attente de transplantation hépatique – Étude 2025

Le sofosbuvir a été étudié chez des patients infectés par le VHC avant qu'ils ne reçoivent une transplantation hépatique au cours d'une étude clinique en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité du sofosbuvir et de la ribavirine administrés avant la transplantation pour prévenir une réinfection par le VHC après la transplantation. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la réponse virologique post-transplantation (RVpT, définie par un taux d'ARN du VHC < LIQ 12 semaines après la transplantation). Les patients infectés par le VHC, quel que soit le génotype, avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) satisfaisant les critères de MILAN ont reçu 400 mg de sofosbuvir et 1 000-1 200 mg de ribavirine par jour pendant un maximum de 24 semaines, une durée qui a été portée jusqu'à 48 semaines par la suite, ou jusqu'à la transplantation hépatique, selon l'évènement qui s'est produit en premier. Une analyse intermédiaire a été effectuée sur 61 patients qui ont reçu le sofosbuvir et la ribavirine ; la majorité des patients étaient porteurs d'un VHC de génotype 1, 44 avaient un score de CPT A et 17 avaient un score de CPT B. Sur ces 61 patients, 44 ont reçu la transplantation hépatique après un traitement par sofosbuvir et ribavirine d'une durée allant jusqu'à 48 semaines ; 41 avaient un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation. Les taux de réponse virologique des 41 patients transplantés, présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ, sont indiqués dans le tableau 19. La durée de la suppression virale avant la transplantation était le facteur le plus prédictif de la RVpT chez les patients dont le taux d'ARN du VHC était < LIQ au moment de la transplantation.

Tableau 19 : Réponse virologique post-transplantation chez les patients présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation hépatique

	Semaine 12 post-transplantation (RVpT)^b
Réponse virologique chez les patients évaluables ^a	23/37 (62 %)

a. Les patients évaluables étaient les patients ayant atteint le point d'évaluation spécifié au moment de l'analyse intermédiaire.

b. RVpT : réponse virologique post-transplantation (taux d'ARN du VHC < LIQ à 12 semaines post-intervention).

Chez les patients qui ont arrêté le traitement à 24 semaines, conformément au protocole, le taux de rechute était de 11/15.

Transplantés hépatiques adultes - Étude 0126

Le sofosbuvir a été étudié au cours d'une étude clinique en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 24 semaines par sofosbuvir et ribavirine chez des patients atteints d'hépatite C chronique ayant reçu une transplantation hépatique. Les patients éligibles devaient être âgés de ≥ 18 ans et avoir reçu une transplantation hépatique 6 à 150 mois avant le screening. Les patients présentaient un taux d'ARN du VHC $\geq 10^4$ UI/mL lors de la sélection et une infection chronique par le VHC documentée avant la transplantation. La dose initiale de ribavirine était de 400 mg administrée en doses quotidiennes fractionnées. Chez les patients dont les taux d'hémoglobine se sont maintenus à ≥ 12 g/dL, la dose de ribavirine a été augmentée aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines au maximum jusqu'à atteindre la dose appropriée en fonction de leur poids (1 000 mg par jour chez les patients pesant < 75 kg, 1 200 mg par jour chez les patients pesant ≥ 75 kg). La dose médiane de ribavirine était de 600 mg - 800 mg par jour entre les semaines 4 et 24.

Quarante patients (33 présentant une infection à VHC de génotype 1, 6 présentant une infection à VHC de génotype 3 et 1 présentant une infection à VHC de génotype 4) ont été recrutés, dont 35 chez lesquels un traitement antérieur à base d'interféron avait échoué et 16 qui présentaient une cirrhose. Au total, 28 des 40 patients (70 %) ont obtenu une RVS12 ; 22/33 (73 %) des patients infectés par un VHC de génotype 1, 6/6 (100 %) des patients infectés par un VHC de génotype 3 et 0/1 (0 %) des patients infectés par un VHC de génotype 4. Tous les patients ayant obtenu une RVS12 ont également obtenu une RVS24 et une RVS48.

Résumé des résultats en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement : comparaison des études

Les tableaux suivants (tableaux 20 à 23) présentent les données issues des études de phase 2 et 3 en fonction des schémas thérapeutiques de manière à aider les cliniciens à déterminer le traitement le plus adapté à chaque patient.

Tableau 20 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 1

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	90 % (262/292)
		Génotype 1a	92 % (206/225)
		Génotype 1b	83 % (55/66)
		Absence de cirrhose	93 % (253/273)
		Cirrhose	80 % (43/54)

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global	76 % (87/114)
		Génotype 1a	82 % (74/90)
		Génotype 1b	54 % (13/24)
		Absence de cirrhose	77 % (84/109)
		Cirrhose	60 % (3/5)
Naïfs de tout traitement (QUANTUM ^b et 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^c	65 % (104/159)
		Génotype 1a ^c	69 % (84/121)
		Génotype 1b ^c	53 % (20/38)
		Absence de cirrhose ^c	68 % (100/148)
		Cirrhose ^c	36 % (4/11)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

- L'association du sofosbuvir, du peginterféron alfa et de la ribavirine n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités. Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine, fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).
- Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution, car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS.
- Données récapitulatives issues des deux études.

Tableau 21 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 2

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	95 % (69/73)
		Absence de cirrhose	97 % (59/61)
		Cirrhose	83 % (10/12)
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	93 % (101/109)
		Absence de cirrhose	92 % (85/92)
		Cirrhose	94 % (16/17)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	82 % (32/39)
		Absence de cirrhose	90 % (26/29)
		Cirrhose	60 % (6/10)
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	97 % (31/32)
		Absence de cirrhose	97 % (29/30)
		Cirrhose	100 % (2/2)
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	90 % (37/41)
		Absence de cirrhose	91 % (30/33)
		Cirrhose	88 % (7/8)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	89 % (31/35)
		Absence de cirrhose	92 % (24/26)
		Cirrhose	78 % (7/9)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	88 % (23/26)
		Absence de cirrhose	88 % (22/25)
		Cirrhose	100 % (1/1)

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^a	93 % (14/15)
		Absence de cirrhose ^a	92 % (12/13)
		Cirrhose ^a	100 % (2/2)
Naïfs de tout traitement (ELECTRON ^b et PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global ^c	96 % (25/26)
Préalablement traités (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	96 % (22/23)
		Absence de cirrhose	100 % (9/9)
		Cirrhose	93 % (13/14)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

a. Ces données sont préliminaires.

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution, car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.

c. Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 22 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 3

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	56 % (102/183)
		Absence de cirrhose	61 % (89/145)
		Cirrhose	34 % (13/38)
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	61 % (60/98)
		Absence de cirrhose	68 % (57/84)
		Cirrhose	21 % (3/14)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	30 % (19/64)
		Absence de cirrhose	37 % (14/38)
		Cirrhose	19 % (5/26)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	62 % (39/63)
		Absence de cirrhose	63 % (25/40)
		Cirrhose	61 % (14/23)
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	93 % (98/105)
		Absence de cirrhose	94 % (86/92)
		Cirrhose	92 % (12/13)
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	77 % (112/145)
		Absence de cirrhose	85 % (85/100)
		Cirrhose	60 % (27/45)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	67 % (28/42)
		Absence de cirrhose	67 % (24/36)
		Cirrhose	67 % (4/6)
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^a	92 % (12/13)
		Absence de cirrhose ^a	100 % (8/8)
		Cirrhose ^a	80 % (4/5)
Naïfs de tout traitement (ELECTRON ^b et PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global ^c	97 % (38/39)

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Préalablement traités (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	83 % (20/24)
		Absence de cirrhose	83 % (10/12)
		Cirrhose	83 % (10/12)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

a. Ces données sont préliminaires.

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution, car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.

c. Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 23 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 4, 5 et 6

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	97 % (34/35)
		Absence de cirrhose	100 % (33/33)
		Cirrhose	50 % (1/2)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'étude 0154 était une étude clinique en ouvert qui évaluait la sécurité et l'efficacité de 24 semaines de traitement par sofosbuvir en association avec la ribavirine chez 20 patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse. À la suite du traitement par 200 mg ou 400 mg en association avec la ribavirine, le taux de RVS12 chez les patients présentant une IRT était de 40 % et 60 % respectivement. La sécurité et l'efficacité de 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir chez 18 patients infectés par le VHC de génotype 1 et présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse ont également été étudiées dans l'étude 0154. À l'inclusion, deux patients présentaient une cirrhose et le DFGe moyen était de 24,9 mL/min (limites : 9,0 à 39,6). Une RVS12 a été obtenue chez 100 % (18/18) des patients traités par lédipasvir/sofosbuvir.

L'étude 4063 était une étude clinique en ouvert qui évaluait une association à dose fixe de sofosbuvir et de lédipasvir chez 95 patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse. Les taux de RVS pour les groupes de traitement par lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines étaient de 93 % (42/45), 100 % (31/31) et 79 % (15/19) respectivement. Parmi les sept patients n'ayant pas obtenu de RVS12, aucun n'a présenté d'échec virologique ou n'a rechuté.

L'étude 4062 était une étude clinique en ouvert qui évaluait une association à dose fixe de sofosbuvir et de velpatasvir chez 59 patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse. Le taux de RVS était de 95 % (56/59) ; parmi les trois patients n'ayant pas obtenu de RVS12, un a terminé le traitement par sofosbuvir en association avec le velpatasvir et a rechuté.

Population pédiatrique

L'efficacité du sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus, a été évaluée dans un essai clinique en ouvert de phase 2, qui incluait 106 patients présentant une infection chronique par un VHC de génotype 2 (n = 31) ou de génotype 3 (n = 75). Les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 dans l'essai ont été traités par le sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, respectivement.

Patients âgés de 12 à < 18 ans :

Le sofosbuvir a été évalué chez 52 patients âgés de 12 à < 18 ans présentant une infection par un VHC de génotype 2 (n = 13) ou de génotype 3 (n = 39). L'âge médian était de 15 ans (limites : 12 à 17) ; 40 % des patients étaient de sexe féminin, 90 % étaient blancs, 4 % noirs et 2 % asiatiques ; 4 %

étaient hispaniques ou latino-américains ; le poids moyen était de 60,4 kg (limites : 29,6 à 75,6 kg) ; 17 % avaient été préalablement traités ; 65 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion égaux ou supérieurs à 800 000 UI/mL ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (69 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 98 % (de 100 % [13/13] chez les patients infectés par le génotype 2 et de 97 % [38/39] chez les patients infectés par le génotype 3). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute sous traitement. Un patient infecté par le VHC de génotype 3 a obtenu une RVS4 mais n'est pas revenu pour la visite RVS12.

Patients âgés de 6 à < 12 ans :

Le sofosbuvir a été évalué chez 41 patients âgés de 6 à < 12 ans présentant une infection par un VHC de génotype 2 (n = 13) ou de génotype 3 (n = 28). L'âge médian était de 9 ans (limites : 6 à 11) ; 73 % des patients étaient de sexe féminin, 71 % étaient blancs et 20 % asiatiques ; 15 % étaient hispaniques ou latino-américains ; le poids moyen était de 33,7 kg (limites : 15,1 à 80,0 kg) ; 98 % étaient naïfs de traitement ; 46 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion égaux ou supérieurs à 800 000 UI/mL ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (98 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 100 % (de 100 % [13/13] chez les patients infectés par le génotype 2 et de 100 % [28/28] chez les patients infectés par le génotype 3). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute sous traitement.

Patients âgés de 3 à < 6 ans :

Le sofosbuvir a été évalué chez 13 patients âgés de 3 à < 6 ans présentant une infection par un VHC de génotype 2 (n = 5) ou de génotype 3 (n = 8). L'âge médian était de 4 ans (limites : 3 à 5) ; 77 % des patients étaient de sexe féminin, 69 % étaient blancs, 8 % noirs et 8 % asiatiques ; 8 % étaient hispaniques ou latino-américains ; le poids moyen était de 16,8 kg (limites : 13,0 à 19,2 kg) ; 100 % étaient naïfs de traitement ; 23 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion égaux ou supérieurs à 800 000 UI/mL ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (85 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 92 % (de 80 % [4/5] chez les patients infectés par le génotype 2 et de 100 % [8/8]) chez les patients infectés par le génotype 3). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute sous traitement. Un patient infecté par le VHC de génotype 2 a arrêté prématurément le traitement à l'étude au bout de trois jours en raison du goût anormal du médicament et n'est pas revenu pour la semaine 12 post-traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui est largement métabolisée. Le métabolite actif est formé dans les hépatocytes et n'est pas détecté dans le plasma. Le métabolite principal (> 90 %), le GS-331007, est inactif. Il est formé par une succession de réactions parallèlement à la formation du métabolite actif.

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir et de son principal métabolite circulant, le GS-331007, ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et des patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale, le sofosbuvir est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint ~0,5 à 2 heures après l'administration de la dose, quelle que soit la dose. Le pic plasmatique de GS-331007 est atteint 2 à 4 heures après l'administration. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 (n = 986), l'ASC₀₋₂₄ à l'équilibre pour le sofosbuvir et le GS-331007 était de 1 010 ng•h/mL et 7 200 ng•h/mL, respectivement. Par rapport aux sujets sains (n = 284), l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir et du GS-331007 était supérieure de 57 % et inférieure de 39 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

Effets de la prise de nourriture

Par rapport à une prise à jeun, l'administration d'une dose unique de sofosbuvir avec un repas normalisé à teneur élevée en matières grasses a réduit la vitesse d'absorption du sofosbuvir. Le niveau d'absorption du sofosbuvir a été augmenté approximativement d'un facteur 1,8, avec peu d'effets sur la concentration maximale. L'exposition au GS-331007 n'a pas été modifiée par un repas à teneur élevée en matières grasses.

Distribution

Le sofosbuvir n'est pas un substrat des transporteurs d'influx hépatique, polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou 1B3 et transporteur de cations organiques (OCT) de type 1. Bien qu'il fasse l'objet d'une sécrétion tubulaire active, le GS-331007 n'est pas un substrat des transporteurs rénaux, dont le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ou 3, l'OCT2, la MRP2, la P-gp, la BCRP et la MATE1. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, l'OCT2 et la MATE1.

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines (données *ex vivo*) est d'environ 85 % 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

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), 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*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1, ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, le sofosbuvir et le GS-331007 représentaient environ 4 % et > 90 % de l'exposition systémique aux composés apparentés (somme des ASC du sofosbuvir et de ses métabolites, corrigée des poids moléculaires), respectivement.

Élimination

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 résultats 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 étaient de 0,4 et 27 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité

La linéarité à la dose du sofosbuvir et de son métabolite principal, le GS-331007, a été évaluée chez des sujets sains à jeun. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose dans une plage de doses de 200 mg à 400 mg.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Sexe et race

Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe ou à l'origine ethnique pour le sofosbuvir et le GS-331007.

Personnes âgées

L'analyse par pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la fourchette d'âge analysée (19-75 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Les études cliniques du sofosbuvir ont inclus 65 patients âgés de 65 ans et plus. Les taux de réponse observés chez les patients de plus de 65 ans étaient similaires à ceux des patients plus jeunes dans tous les groupes de traitement.

Insuffisance rénale

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux sofosbuvir et GS-331007 en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 24.

Tableau 24 : Effet de divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir et GS-331007 en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC		
	IR légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/ $1,73$ m ²)	IR modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/ $1,73$ m ²)	IR sévère (DFGe < 30 mL/min/ $1,73$ m ²)	IRT nécessitant une dialyse	administré 1 h avant la dialyse	administré 1 h après la dialyse	IR sévère (DFGe < 30 mL/min/ $1,73$ m ²)
Sofosbuvir	1,6 fois ↑	2,1 fois ↑	2,7 fois ↑	1,3 fois ↑	1,6 fois ↑	~2 fois ↑	1,9 fois ↑
GS-331007	1,6 fois ↑	1,9 fois ↑	5,5 fois ↑	≥ 10 fois ↑	≥ 20 fois ↑	~7 fois ↑	21 fois ↑

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/ $1,73$ m²), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/ $1,73$ m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/ $1,73$ m²) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir par comparaison avec les patients adultes à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/ $1,73$ m²). Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée de sofosbuvir.

Chez les patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère traités par 200 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) ou 400 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) pendant 24 semaines ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) pendant 12 semaines, les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 étaient cohérentes avec celles observées chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère.

Les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 ont été étudiées chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités par ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) pendant 8, 12 ou 24 semaines ou par sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) pendant 12 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les essais de phase 2/3 portant sur l'association ledipasvir/sofosbuvir et l'association sofosbuvir/velpatasvir (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique

modérée ou sévère (scores de CPT B et C). Par rapport aux patients à fonction hépatique normale, l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC₀₋₂₄ du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse par pharmacocinétique des populations chez les patients adultes 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. Aucun ajustement de la dose de sofosbuvir n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les expositions au sofosbuvir et au GS-331007 chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus étaient similaires à celles des adultes des études de phase 2/3 après administration du sofosbuvir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez les patients pédiatriques âgés de < 3 ans (voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une corrélation a été observée entre l'efficacité, en termes de réponse virologique rapide, et l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Cependant, aucun de ces critères n'est ressorti comme un marqueur global prédictif de l'efficacité (RVS12) à la dose thérapeutique de 400 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

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 la dose induisant une toxicité était 29 fois (rat) et 123 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 9 fois (rat) et 27 fois (chien) 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 30 fois (souris) et 15 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 9 fois supérieure à l'exposition clinique attendue. Dans les études menées chez le rat, les expositions au principal métabolite humain étaient 8 à 28 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

Noyau du granulé

Lactose monohydraté
Cellulose micro-cristalline
Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose
Silice colloïdale anhydre
Fumarate de stéaryl sodique

Enrobage

Hypromellose
Macrogol 400
Copolymère aminométhacrylate
Talc
Acide stéarique
Lauryl sulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés pour administration orale de Sovaldi de 150 mg et de 200 mg se présentent sous forme de sachets en polyester/aluminium/polyéthylène dans des boîtes. Chaque boîte contient 28 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/13/894/004

EU/1/13/894/005

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

Date de première autorisation : 16 janvier 2014

Date du dernier renouvellement : 17 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés
sofosbuvir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/13/894/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/894/002 84 (3 flacons de 28) comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 200 mg comprimés pelliculés
sofosbuvir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sofosbuvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/13/894/003 28 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sovaldi 200 mg comprimés pelliculés [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

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

ÉTIQUETAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 150 mg granulés enrobés en sachet
sofosbuvir

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

Chaque sachet de granulés enrobés contient 150 mg de sofosbuvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Boîte de 28 sachets.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/13/894/004 28 sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sovaldi 150 mg granulés enrobés en sachet [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

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

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 150 mg granulés enrobés en sachet
sofosbuvir
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

GILEAD

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

ÉTIQUETAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 200 mg granulés enrobés en sachet
sofosbuvir

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

Chaque sachet de granulés enrobés contient 200 mg de sofosbuvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Boîte de 28 sachets.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/13/894/005 28 sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sovaldi 200 mg granulés enrobés en sachet [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

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

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 200 mg granulés enrobés en sachet
sofosbuvir
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

GILEAD

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés

Sovaldi 200 mg comprimés pelliculés

sofosbuvir

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

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

Que contient cette notice ?

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

Si Sovaldi a été prescrit pour votre enfant, veuillez noter que toutes les informations incluses dans cette notice s'appliquent à votre enfant (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » au lieu de « vous »).

1. Qu'est-ce que Sovaldi et dans quel cas est-il utilisé

Sovaldi a pour substance active le sofosbuvir, qui est administré pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C chez l'adulte et l'enfant âgé de 3 ans et plus.

L'hépatite C est une infection du foie due à un virus. Ce médicament agit en réduisant la quantité de virus de l'hépatite C dans votre organisme et en éliminant le virus de votre sang au bout d'un certain temps.

Sovaldi est toujours pris avec d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C. Seul, il n'est pas efficace. Il est fréquemment prescrit avec :

- La ribavirine (patients enfants et adultes), ou
- Le peginterféron alfa plus la ribavirine (patients adultes)

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez en même temps que Sovaldi. 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 Sovaldi ?

Ne prenez jamais Sovaldi

- Si vous êtes allergique au sofosbuvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).
- **Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**
 - **rifampicine** (antibiotique utilisé pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;

- **millepertuis** (un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
- **carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne** (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives).

→ Si vous correspondez à l'une de ces situations, prévenez immédiatement votre médecin.

Avertissements et précautions

Sovaldi est toujours pris avec d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C (voir rubrique 1 ci-dessus). Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament si vous :

- prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque, car cela pourrait entraîner un ralentissement des battements de votre cœur pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Votre médecin peut envisager un traitement différent si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par Sovaldi est nécessaire, vous pourriez avoir besoin d'une surveillance cardiaque supplémentaire ;
- avez des problèmes hépatiques autres que ceux liés à l'hépatite C, p. ex. si vous êtes en attente d'une greffe du foie ;
- présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement ;
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement médicamenteux contre le diabète soit ajusté après le début du traitement par Sovaldi. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Sovaldi.

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

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

Analyses de sang

Votre médecin fera pratiquer des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Sovaldi. Cela permet à votre médecin de :

- déterminer les autres médicaments à prendre avec Sovaldi, ainsi que la durée du traitement ;
- confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus le virus de l'hépatite C.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 ans. L'utilisation de Sovaldi chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Sovaldi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

La fonction de votre foie peut être modifiée avec le traitement de l'hépatite C, ce qui peut avoir un impact sur les effets d'autres médicaments (par exemple des médicaments utilisés pour contrôler votre système immunitaire, etc.). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement ces autres médicaments que vous prenez et peut faire des ajustements après le début du traitement par Sovaldi.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Sovaldi si vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :

- oxcarbazépine (un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
- modafinil (un médicament utilisé pour aider les personnes atteintes de narcolepsie à rester éveillées) ;
- rifapentine (un médicament utilisé pour traiter les infections, notamment la tuberculose).

Ils peuvent en effet rendre Sovaldi moins efficace.

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

- L'amiodarone, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

En cas de doute concernant les médicaments qui peuvent être pris avec Sovaldi, demandez à votre médecin ou pharmacien.

Grossesse et contraception

Il convient d'éviter toute grossesse dans la mesure où Sovaldi est utilisé en même temps que la ribavirine. Il est très important que vous lisiez la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine avec grande attention. La ribavirine peut être très nocive pour l'enfant à naître. Par conséquent, des précautions spécifiques au cours des rapports sexuels doivent être prises s'il est possible qu'une grossesse survienne.

- Sovaldi est couramment utilisé avec la ribavirine. La ribavirine peut être nocive pour l'enfant à naître. Il est par conséquent très important que vous (ou votre partenaire) **ne débutiez pas de grossesse** durant ce traitement.
- Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace **pendant et après le traitement**. 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 Sovaldi ou dans les mois qui suivent, vous devez **contacter votre médecin immédiatement**.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Sovaldi. On ignore si le sofosbuvir, substance active de Sovaldi, passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pendant la prise de Sovaldi avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C, des patients ont fait état de fatigue, sensations vertigineuses, vision floue et diminution de l'attention. Si vous vous sentez fatigué(e), étourdi(e), avez une vision floue ou une attention réduite après avoir pris Sovaldi, vous ne devez pas prendre part à des activités telles que conduire, faire du vélo ou utiliser des machines.

Sovaldi contient du sodium

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

3. Comment prendre Sovaldi

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

Sovaldi doit être pris conformément aux instructions de votre médecin. La dose recommandée de Sovaldi chez l'adulte est d'**un comprimé (400 mg) une fois par jour**, avec de la nourriture. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez prendre Sovaldi.

La dose recommandée de Sovaldi **chez les enfants âgés de 3 ans et plus est basée sur le poids.**
Prenez Sovaldi avec de la nourriture, selon les conseils de votre médecin.

Avalez le(s) comprimé(s) entier(s). Ne pas croquer, écraser ou casser le comprimé, car il a un goût très amer. Si vous avez du mal à avaler les comprimés, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Sovaldi doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments contre l'hépatite C, comme votre médecin vous l'a recommandé.

Si vous vomissez **moins de 2 heures** après une prise de Sovaldi, prenez une autre dose. Si vous vomissez **plus de 2 heures** après avoir pris Sovaldi, il est inutile de prendre une autre dose : attendez l'heure de la prochaine dose.

Problèmes rénaux

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse rénale.

Si vous avez pris plus de Sovaldi 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 Sovaldi

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

Si vous oubliez de prendre une dose :

- **et si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Sovaldi, vous devez prendre la dose le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- **et si vous vous en rendez compte plus de 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Sovaldi, 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 Sovaldi

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 les médicaments aient 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, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque vous prenez Sovaldi en association avec l'amiodarone (un médicament utilisé contre les problèmes de cœur), vous pouvez présenter un ou plusieurs des effets indésirables suivants :

- battements cardiaques lents ou irréguliers ou problèmes de rythme cardiaque
- essoufflement ou aggravation d'un essoufflement déjà présent

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus pendant le traitement, informez votre médecin ou votre pharmacien.

Lorsque vous prenez Sovaldi avec la ribavirine ou le peginterféron alfa et la ribavirine, vous pouvez présenter un ou plusieurs des effets indésirables suivants :

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- fièvre, frissons, symptômes pseudo-grippaux
- diarrhée, nausées, vomissements
- troubles du sommeil (insomnie)
- sensation de fatigue et irritabilité
- maux de tête
- éruption cutanée, démangeaisons
- perte d'appétit, diminution de l'appétit
- sensations vertigineuses
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- essoufflement, toux

Les analyses de sang peuvent également révéler les anomalies suivantes :

- baisse des globules rouges (anémie) ; les principaux signes peuvent être une sensation de fatigue, des maux de tête, un essoufflement pendant l'effort
- baisse des globules blancs (neutropénie) ; les principaux signes peuvent être une vulnérabilité particulière aux infections, incluant fièvre et frissons, ou mal de gorge ou ulcérations buccales
- baisse des plaquettes
- des troubles du foie (observés par une augmentation de la quantité d'une substance dans le sang appelée bilirubine)

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- altérations de l'humeur, sentiments de dépression, d'anxiété et d'agitation
- vision floue
- maux de tête sévères (migraine), trous de mémoire, baisse de concentration
- perte de poids
- essoufflement à l'effort
- maux d'estomac, constipation, bouche sèche, indigestion, reflux acide
- chute de cheveux et amincissement des cheveux
- peau sèche
- douleurs dorsales, spasmes musculaires
- douleur dans la poitrine, sensation de faiblesse
- rhume (rhinopharyngite)

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

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

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

→ Si l'un des effets indésirables devient grave, contactez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

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

5. Comment conserver Sovaldi

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 Sovaldi

- **La substance active est** le sofosbuvir. Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir ou 200 mg de sofosbuvir.
- **Les autres composants sont :**
 - Comprimé nu :*
Mannitol, cellulose micro-cristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
 - Enrobage :*
Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune.

Comment se présente Sovaldi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de 400 mg de Sovaldi sont en forme de capsule, de couleur jaune, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, « 7977 ». Le comprimé mesure environ 20 mm de long et 9 mm de large.

Les comprimés pelliculés de 200 mg de Sovaldi sont de couleur jaune, de forme ovale, pelliculés, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, « 200 ». Le comprimé mesure environ 15 mm de long et 8 mm de large.

Chaque flacon de comprimés pelliculés de 400 mg de Sovaldi 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 :

- boîtes en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés pour les comprimés pelliculés de 400 mg et de 200 mg
- et 84 (3 flacons de 28) comprimés pelliculés pour les comprimés pelliculés de 400 mg uniquement. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Irlande

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825999

Slovenija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice : Information de l'utilisateur

Sovaldi 150 mg granulés enrobés en sachet

Sovaldi 200 mg granulés enrobés en sachet

sofosbuvir

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

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

Que contient cette notice ?

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

Si Sovaldi a été prescrit pour votre enfant, veuillez noter que toutes les informations incluses dans cette notice s'appliquent à votre enfant (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » au lieu de « vous »).

1. Qu'est-ce que Sovaldi et dans quel cas est-il utilisé

Les granulés de Sovaldi ont pour substance active le sofosbuvir, qui est administré sous forme de granulés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C chez **l'adulte et l'enfant âgé de 3 ans et plus**.

L'hépatite C est une infection du foie due à un virus. Ce médicament agit en réduisant la quantité de virus de l'hépatite C dans votre organisme et en éliminant le virus de votre sang au bout d'un certain temps.

Sovaldi est toujours pris avec d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C. Seul, il n'est pas efficace. Il est fréquemment prescrit avec :

- La ribavirine (patients enfants et adultes), ou
- Le peginterféron alfa plus la ribavirine (patients adultes)

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez en même temps que Sovaldi. 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 Sovaldi

Ne prenez jamais Sovaldi

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

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

→ **Si vous correspondez à l'une de ces situations, prévenez immédiatement votre médecin.**

Avertissements et précautions

Sovaldi est toujours pris avec d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C (voir rubrique 1 ci-dessus). Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament si vous :

- prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque, car cela pourrait entraîner un ralentissement des battements de votre cœur pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Votre médecin peut envisager un traitement différent si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par Sovaldi est nécessaire, vous pourriez avoir besoin d'une surveillance cardiaque supplémentaire ;
- avez des problèmes hépatiques autres que ceux liés à l'hépatite C, p. ex. si vous êtes en attente d'une greffe du foie ;
- présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement ;
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement médicamenteux contre le diabète soit ajusté après le début du traitement par Sovaldi. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Sovaldi.

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

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

Analyses de sang

Votre médecin fera pratiquer des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Sovaldi. Cela permet à votre médecin de :

- déterminer les autres médicaments à prendre avec Sovaldi, ainsi que la durée du traitement ;
- confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus le virus de l'hépatite C.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 ans. L'utilisation de Sovaldi chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Sovaldi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

La fonction de votre foie peut être modifiée avec le traitement de l'hépatite C, ce qui peut avoir un impact sur les effets d'autres médicaments (par exemple des médicaments utilisés pour contrôler votre

système immunitaire, etc.). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement ces autres médicaments que vous prenez et peut faire des ajustements après le début du traitement par Sovaldi.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Sovaldi si vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :

- oxcarbazépine (un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
- modafinil (un médicament utilisé pour aider les personnes atteintes de narcolepsie à rester éveillées) ;
- rifapentine (un médicament utilisé pour traiter les infections, notamment la tuberculose).

Ils peuvent en effet rendre Sovaldi moins efficace.

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

- L'amiodarone, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

En cas de doute concernant les médicaments qui peuvent être pris avec Sovaldi, demandez à votre médecin ou pharmacien.

Grossesse et contraception

Il convient d'éviter toute grossesse dans la mesure où Sovaldi est utilisé en même temps que la ribavirine. Il est très important que vous lisiez la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine avec grande attention. La ribavirine peut être très nocive pour l'enfant à naître. Par conséquent, des précautions spécifiques au cours des rapports sexuels doivent être prises s'il est possible qu'une grossesse survienne.

- Sovaldi est couramment utilisé avec la ribavirine. La ribavirine peut être nocive pour l'enfant à naître. Il est par conséquent très important que vous (ou votre partenaire) **ne débutiez pas de grossesse** durant ce traitement.
- Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace **pendant et après le traitement**. 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 Sovaldi ou dans les mois qui suivent, vous devez **contacter votre médecin immédiatement**.

Allaitement

Ne pas allaiter pendant le traitement par Sovaldi. On ignore si le sofosbuvir, substance active de Sovaldi, passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pendant la prise de Sovaldi avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C, des patients ont fait état de fatigue, sensations vertigineuses, vision floue et diminution de l'attention. Si vous vous sentez fatigué(e), étourdi(e), avez une vision floue ou une attention réduite après avoir pris Sovaldi, vous ne devez pas prendre part à des activités telles que conduire, faire du vélo ou utiliser des machines.

Sovaldi granulé contient du lactose

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

Sovaldi granulé contient du sodium

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

3. Comment prendre Sovaldi

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

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

La dose recommandée est le **contenu entier du (des) sachet(s), à prendre une fois par jour** peu de temps avant le repas, peu de temps après le repas ou pendant le repas.

Pour avaler les granulés pour administration orale de Sovaldi plus facilement, vous pouvez utiliser de la nourriture ou de l'eau comme décrit ci-dessous. Sovaldi peut aussi être avalé sans nourriture ni eau.

Sovaldi doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments contre l'hépatite C, comme votre médecin vous l'a recommandé.

Administration des granulés de Sovaldi avec de la nourriture pour les avaler plus facilement :

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

Administration des granulés de Sovaldi sans nourriture ni eau ou avec de l'eau pour les avaler plus facilement :

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

Si vous vomissez **moins de 2 heures** après une prise de Sovaldi, prenez un ou d'autre(s) sachet(s). Si vous vomissez **plus de 2 heures** après avoir pris Sovaldi, il est inutile de prendre une autre dose : attendez l'heure de la prochaine dose.

Problèmes rénaux

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse rénale.

Si vous avez pris plus de Sovaldi 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 la boîte de sachets avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Sovaldi

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

Si vous oubliez de prendre une dose :

- **et si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Sovaldi, vous devez prendre la dose le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- **et si vous vous en rendez compte plus de 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Sovaldi, 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 Sovaldi

Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous le dit. Il est très important d'effectuer la totalité du traitement pour que les médicaments aient 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, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque vous prenez Sovaldi en association avec l'amiodarone (un médicament utilisé contre les problèmes de cœur), vous pouvez présenter un ou plusieurs des effets indésirables suivants :

- battements cardiaques lents ou irréguliers ou problèmes de rythme cardiaque
- essoufflement ou aggravation d'un essoufflement déjà présent

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus pendant le traitement, informez votre médecin ou votre pharmacien.

Lorsque vous prenez Sovaldi avec la ribavirine ou le peginterféron alfa et la ribavirine, vous pouvez présenter un ou plusieurs des effets indésirables suivants :

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- fièvre, frissons, symptômes pseudo-grippaux
- diarrhée, nausées, vomissements
- troubles du sommeil (insomnie)
- sensation de fatigue et irritabilité
- maux de tête
- éruption cutanée, démangeaisons
- perte d'appétit, diminution de l'appétit
- sensations vertigineuses
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- essoufflement, toux

Les analyses de sang peuvent également révéler les anomalies suivantes :

- baisse des globules rouges (anémie) ; les principaux signes peuvent être une sensation de fatigue, des maux de tête, un essoufflement pendant l'effort
- baisse des globules blancs (neutropénie) ; les principaux signes peuvent être une vulnérabilité particulière aux infections, incluant fièvre et frissons, ou mal de gorge ou ulcérations buccales
- baisse des plaquettes
- des troubles du foie (observés par une augmentation de la quantité d'une substance dans le sang appelée bilirubine)

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- altérations de l'humeur, sentiments de dépression, d'anxiété et d'agitation
- vision floue
- maux de tête sévères (migraine), trous de mémoire, baisse de concentration
- perte de poids
- essoufflement à l'effort
- maux d'estomac, constipation, bouche sèche, indigestion, reflux acide
- chute de cheveux et amincissement des cheveux
- peau sèche
- douleurs dorsales, spasmes musculaires
- douleur dans la poitrine, sensation de faiblesse
- rhume (rhinopharyngite)

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

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

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

→ Si l'un des effets indésirables devient grave, contactez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

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

5. Comment conserver Sovaldi

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 sachet 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 Sovaldi

La substance active est le sofosbuvir.

- **Sovaldi 150 mg granules enrobés en sachet** contient 150 mg de sofosbuvir.
- **Sovaldi 200 mg granulés enrobés en sachet** contient 200 mg de sofosbuvir.
- **Les autres composants sont** lactose monohydraté, cellulose micro-cristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, macrogol 400, copolymère aminométhacrylate, talc, acide stéarique, laurylsulfate de sodium.

Comment se présente Sovaldi et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés sont blancs à blanchâtres et contenus dans un sachet.

La présentation suivante est disponible :

- boîte en carton contenant 28 sachets.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

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 22262 8702

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Irlande

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DE LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le rapport final de l'étude de sécurité post-autorisation de mise sur le marché (PASS) non interventionnelle imposée concernant le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

L'étude d'observation et la revue systématique/méta-analyse n'ont pas montré de risque accru de récurrence du carcinome hépatocellulaire chez les patients traités par des antiviraux à action directe. L'engagement de l'étude DAA-PASS est considéré comme rempli et les produits respectifs devraient être retirés de la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le rapport final de l'étude PASS, le PRAC a estimé que des modifications des informations sur le produit étaient justifiées.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude concernant le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque de ce/ces médicament(s) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP estime que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus doivent être modifiés.