

Monographie de produit

Pr SOVALDI^{MC}

Comprimés (sofosbuvir)

400 mg de sofosbuvir

Agent antiviral

Gilead Sciences Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Date de rédaction :
12 décembre 2013

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3
Canada

www.gilead.ca

N° de contrôle de la présentation : 165043

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I :	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
	RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
	INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
	CONTRE-INDICATIONS	4
	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
	EFFETS INDÉSIRABLES	7
	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
	SURDOSAGE	18
	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
	FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	22
PARTIE II :	RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
	ESSAIS CLINIQUES	23
	PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
	MICROBIOLOGIE	39
	TOXICOLOGIE	40
	BIBLIOGRAPHIE.....	42
PARTIE III :	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	43

SOVALDI
Sofosbuvir

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE
LA SANTÉ**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Orale	Comprimé 400 mg de sofosbuvir	Aucun

*Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SOVALDI (sofosbuvir) est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (HCC) chez les patients adultes atteints d'hépatites compensées, notamment la cirrhose, comme suit :

- Pour le traitement d'une infection HCC de génotypes 1 et 4 en association avec du PEG-Interféron et de la ribavirine.
- Pour le traitement d'une infection HCC de génotypes 2 et 3 en association avec de la ribavirine.

Il convient de prendre en considération les éléments suivants avant d'entreprendre un traitement avec SOVALDI :

- SOVALDI ne doit pas être administré en monothérapie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- Le traitement et la durée dépendent du génotype viral et de la population de patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- La réponse au traitement varie selon des facteurs initiaux de l'hôte et des facteurs viraux.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur SOVALDI était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En général, l'utilisation de SOVALDI chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de problèmes d'anémie, d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, d'affections concomitantes ou d'autres pharmacothérapies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

SOVALDI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des composants, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie du produit.

Lorsque SOVALDI est utilisé en association avec du peginterféron alfa et de la ribavirine ou avec de la ribavirine, les contre-indications applicables à ces agents s'appliquent aux thérapies associées. Consultez la monographie du peginterféron alfa et de la ribavirine pour connaître la liste de leurs contre-indications.

L'utilisation du SOVALDI en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine ou avec la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir et chez les hommes dont la conjointe est enceinte ou peut le devenir, en raison des risques d'anomalies congénitales et de mort fœtale associés à la ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

SOVALDI ne doit pas être administré en monothérapie et doit uniquement être utilisé en association avec peginterféron alfa+ribavirine ou avec de la ribavirine pour le traitement d'une infection à l'hépatite C. Par conséquent, les monographies de ces agents doivent être consultées avant d'entreprendre un traitement avec SOVALDI. La substitution S282T dans la NS5B, associée à la résistance au sofosbuvir, a été détectée chez un patient ayant reçu une monothérapie de SOVALDI (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

Si l'administration de peginterféron alfa/ribavirine ou de ribavirine utilisés en association avec SOVALDI est interrompue, l'administration de SOVALDI doit également être interrompue (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Administration avec de puissants inducteurs de la P-gp

Les puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (p. ex. rifampine, millepertuis) peuvent significativement diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique du SOVALDI et une possible perte de réponse virologique. La rifampine et le millepertuis ne doivent pas être utilisés avec SOVALDI (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de SOVALDI chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

Fonction rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de SOVALDI n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRT) requérant une hémodialyse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du SOVALDI chez les femmes enceintes. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé avec le sofosbuvir chez les rats et les lapins aux doses maximales testées. Chez le rat et le lapin, l'exposition au métabolite prédominant en circulation GS-331007 à la dose maximale a été environ 10 fois et 28 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement (voir **TOXICOLOGIE**).

La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et/ou la mort du fœtus exposé. Il convient de prendre toutes les mesures possibles pour éviter une grossesse chez les patientes et les conjointes des patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Lorsque SOVALDI est utilisé en association avec de la ribavirine, un rapport confirmant la négativité du test de grossesse doit être obtenu immédiatement avant que ne soit entrepris le traitement.

Lorsque SOVALDI est utilisé en association avec de la ribavirine ou du peginterféron alfa et de la ribavirine, il convient de prendre toutes les mesures possibles pour éviter une grossesse chez les patientes et les conjointes des patients. Les femmes en âge de procréer et leurs conjoints doivent utiliser deux moyens de contraception efficaces pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement. Consultez la monographie du produit contenant des renseignements sur la ribavirine pour obtenir d'autres directives. Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques chez les femmes prenant du SOVALDI. Par conséquent, deux méthodes de contraception non hormonales efficaces doivent être utilisées pendant le traitement au SOVALDI et à la ribavirine administrée en concomitance.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le sofosbuvir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de sofosbuvir dans le lait a fait l'objet d'une étude sur des rats femelles post-partum, après une dose orale unique. Les rapports de concentration lait:plasma chez les rats femelles étaient 0,1, 1 heure après la dose et 0,8, 24 heures après la dose. Le métabolite principal en circulation GS-331007 était la composante principale observée dans le lait maternel de rates. Il conviendra d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leur enfant pendant le traitement au SOVALDI. Consultez également la monographie de produit contenant des renseignements sur la ribavirine.

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur SOVALDI était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En général, l'utilisation de SOVALDI chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de problèmes d'anémie, d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, d'affections concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

Patients avec une HCC de génotype 5 ou 6 :

Il existe peu de données quant à l'utilisation du SOVALDI chez les patients avec une HCC de génotype 5 ou 6. Sept patients atteints du génotype 5 (n=1) ou du génotype 6 (n=6) ont été intégrés à l'essai clinique NEUTRINO. Après 12 semaines de traitement au SOVALDI en concomitance avec du peginterféron alfa/ribavirine, l'ensemble des 7 patients ont obtenu RVS12.

Patients co-infectés par le VHB et le VHC :

L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB.

Patients co-infectés par le VHC/VIH-1 :

SOVALDI a été étudié dans le cadre d'un essai clinique ouvert évaluant l'innocuité et l'efficacité de 12 semaines de traitement au SOVALDI et à la ribavirine chez des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement antiviral contre le VHC, souffrant d'une hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 et co-infectés par le VIH-1. Les sujets ont reçu 400 mg de SOVALDI et une dose de 1 000 à 1 200 mg de ribavirine quotidiennement pendant 12 semaines. Une analyse intermédiaire a été effectuée sur 31 sujets avec des données sur 4 semaines post-traitement. Sur les 31 sujets, 68 % (21/31) ont eu une réponse virologique soutenue pendant 4 semaines post-traitement (RVS4). Les taux de RVS4 ont été de 75 % (9/12) chez les sujets atteints du génotype 2 et de 63 % (12/19) chez les sujets atteints du génotype 3. Le profil d'innocuité du SOVALDI et de la ribavirine chez les sujets co-infectés par le VHC/VIH-1 était semblable à celui observé chez les sujets mono-infectés par le VHC traités avec du SOVALDI et de la ribavirine dans le cadre d'essais cliniques de phase III (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Patients en attente d'une transplantation hépatique :

SOVALDI a été étudié chez des sujets infectés par le VHC avant une transplantation hépatique, dans le cadre d'un essai clinique ouvert évaluant l'innocuité et l'efficacité du SOVALDI et de la ribavirine administrés pré-transplantation pour éviter une réinfection au VHC post-transplantation. Le paramètre principal de l'essai était une réponse virologique post-transplantation (RVpT) (ARN du VHC < limite inférieure de quantification [LIQ] à 12 semaines post-transplantation). Les sujets infectés par le VHC, peu importe le génotype, souffrant d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) répondant au critère de MILAN ont reçu 400 mg de SOVALDI et 1 000 à 1 200 mg de ribavirine quotidiennement, pendant un maximum de 24 semaines ou jusqu'au moment de la transplantation hépatique, selon la première de ces deux éventualités. Une analyse intermédiaire a été menée sur 61 sujets qui ont reçu du SOVALDI et de la ribavirine. Sur ces 61 sujets, 28 ont subi une transplantation hépatique à la suite de 3 à 24 semaines de traitement au SOVALDI et à la ribavirine; 26 avaient un ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation, dont un a reçu un foie infecté par le VHC. Les taux de réponses virologiques (RVpT) des 25 premiers sujets ayant reçu une transplantation avec un ARN du VHC < LIQ à la semaine 12 sont de 8/13 (62 %). Le profil d'innocuité du SOVALDI et de la ribavirine chez les sujets infectés par le VHC avant la transplantation hépatique était semblable à celui observé chez les sujets traités avec du

SOVALDI et de la ribavirine dans le cadre d'essais cliniques de phase III (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Patients en post-transplantation hépatique :

L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients en post-transplantation hépatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des effets indésirables

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'incidence des effets indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux obtenus lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables obtenus lors d'essais cliniques aident à identifier les effets indésirables liés au médicament et à estimer les taux d'incidence.

L'évaluation de l'innocuité du SOVALDI se fonde sur les données regroupées d'essais cliniques de phase III (contrôlés et non contrôlés) menés sur 566 sujets qui ont reçu une thérapie associée de SOVALDI + ribavirine (RBV) pendant 12 semaines, 98 sujets qui ont reçu une thérapie associée de SOVALDI + ribavirine pendant 16 semaines, 327 sujets qui ont reçu une thérapie associée de SOVALDI + peginterféron (PEG) alfa + ribavirine pendant 12 semaines, 243 sujets qui ont reçu une thérapie associée de peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines et 71 sujets qui ont reçu un placebo (PBO) pendant 12 semaines.

La proportion de sujets qui ont mis définitivement fin au traitement en raison d'effets indésirables était de 4 % chez les sujets recevant un placebo, de 1 % chez les sujets recevant du SOVALDI + de la ribavirine pendant 12 semaines, de 0 % chez les sujets recevant du SOVALDI + de la ribavirine pendant 16 semaines, de 11 % chez les sujets recevant du peginterféron alfa + de la ribavirine pendant 24 semaines et de 2 % chez les sujets recevant du SOVALDI + du peginterféron alfa + de la ribavirine pendant 12 semaines.

Aucun effet indésirable spécifique au SOVALDI n'a été observé. Le Tableau 1 présente les effets indésirables (classes 2 et supérieures) observés lors d'essais cliniques portant sur une thérapie associée incluant du SOVALDI chez 3 % ou plus des sujets dans tous les groupes de traitement. L'effet indésirable le plus fréquent (≥ 5 %) d'une thérapie associée SOVALDI + ribavirine (12 ou 16 semaines de traitement) était la fatigue. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) d'une thérapie associée SOVALDI + peginterféron alfa + ribavirine étaient la fatigue, l'anémie, la neutropénie, l'insomnie, les céphalées et les nausées.

Tableau 1 Effets indésirables du médicament imputables au traitement (classes 2 et supérieures) observés chez au moins 3 % des sujets dans tous les groupes de traitement^{a,b}

	PBO (N=71)	SOVALDI+RBV 12 semaines (N=566)	SOVALDI+RBV 16 semaines (N=98)	PEG+RBV 24 semaines (N=243)	SOVALDI+PEG+RBV 12 semaines (N=327)
Fatigue	4 (5,6%)	44 (7,8%)	7 (7,1%)	42 (17,3%)	39 (11,9%)
Anémie	0	27 (4,8%)	3 (3,1%)	14 (5,8%)	46 (14,1%)
Neutropénie	0	0	0	23 (9,5%)	40 (12,2%)
Insomnie	1 (1,4%)	19 (3,4%)	5 (5,1%)	22 (9,1%)	20 (6,1%)
Céphalées	0	20 (3,5%)	3 (3,1%)	15 (6,2%)	26 (8,0%)
Thrombocytopénie	1 (1,4%)	0	0	19 (7,8%)	6 (1,8%)
Dépression	0	7 (1,2%)	0	17 (7,0%)	5 (1,5%)
Nausées	0	16 (2,8%)	3 (3,1%)	10 (4,1%)	18 (5,5%)
Irritabilité	0	10 (1,8%)	1 (1,0%)	13 (5,3%)	12 (3,7%)
Diminution de l'appétit	1 (1,4%)	7 (1,2%)	0	12 (4,9%)	5 (1,5%)
Symptômes pseudo-grippaux	0	3 (0,5%)	0	11 (4,5%)	11 (3,4%)
Éruption cutanée	1 (1,4%)	3 (0,5%)	0	11 (4,5%)	7 (2,1%)
Dyspnée	0	9 (1,6%)	1 (1,0%)	3 (1,2%)	13 (4,0%)
Myalgie	0	7 (1,2%)	0	9 (3,7%)	6 (1,8%)
Prurit	0	6 (1,1%)	1 (1,0%)	8 (3,3%)	8 (2,4%)

a Les fréquences des effets indésirables du médicament se basent sur les événements indésirables des classes 2 et supérieures imputables au traitement, considérés imputables au médicament à l'étude.

b De plus, les effets indésirables de faible gravité (classe 1) suivants ont été observés avec une thérapie associée à SOVALDI + ribavirine : peau sèche (5 %), rhinopharyngite (4 %).

Effets indésirables moins courants observés lors d'essais cliniques (< 3 %)

Les effets indésirables imputables au traitement (tout traitement actif) d'une intensité au moins modérée (classes 2 et supérieures) observés chez moins de 3 % des patients recevant du SOVALDI sont présentés ci-dessous par systèmes et appareils de l'organisme :

Tableau 2. Effets indésirables du médicament imputables au traitement (classes 2 et supérieures) observés chez < 3 % des sujets recevant du SOVALDI

Systèmes et appareils de l'organisme	SOVALDI + RBV	SOVALDI + PEG-IFN + RBV
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Lymphopénie	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques	Palpitations	s. o.
Troubles de la vue	Amaurose fugace, irritation des yeux, déficience visuelle	Vision trouble
Troubles gastro-intestinaux	Inconfort abdominal, douleurs abdominales, douleur abdominale	Douleurs abdominales, douleur abdominale inférieure, douleur

Systèmes et appareils de l'organisme	SOVALDI + RBV	SOVALDI + PEG-IFN + RBV
	supérieure, constipation, diarrhée, xérostomie (sécheresse de la bouche), dyspepsie, malaises épigastriques, gastrite, reflux gastro-œsophagien, nausées, stomatite, vomissements	abdominale supérieure, stomatite aphteuse, chéilite, constipation, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, glossite, vomissements
Troubles généraux et troubles du site d'administration	Asthénie, douleur thoracique, frissons, sensation anormale, symptômes pseudo-grippaux, irritabilité, œdème périphérique, douleur, pyrexie, xérose	Asthénie, malaise pulmonaire, frissons, sensation anormale, éruption cutanée au point d'injection, réaction au point d'injection, douleur, pyrexie, douleur à la colonne vertébrale
Troubles hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	Hyperbilirubinémie
Troubles du système immunitaire	s. o.	Cryoglobulinémie
Infections et infestations	Infection fongique, infection rénale, herpès buccal, infection des voies respiratoires supérieures	Folliculite, gastro-entérite virale, ulcère cutané infecté, infection cutanée bactérienne, infection des voies urinaires
Complications des interventions, empoisonnements et blessures	Coup de soleil	s. o.
Investigations	Taux d'hémoglobine anormal, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation de la fréquence cardiaque, test de la fonction thyroïdienne anormal, perte de poids	Augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation de l'acide urique dans le sang, taux d'hémoglobine anormal, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux de transaminases, perte de poids
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit, hypokaliémie	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hyponatrémie
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie, douleur au flanc, spasmes musculaires, contractions musculaires, myalgie, douleurs aux extrémités	Arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie
Troubles du système nerveux	Amnésie, sensation de brûlure, trouble de l'attention, étourdissements, trouble de la mémoire, migraines, compression radiculaire, neuropathie périphérique, syndrome des jambes sans repos	Agueusie, amnésie, trouble de l'attention, étourdissements, étourdissements posturaux, dysgueusie, perte de conscience, déficience mentale, migraines, céphalées sinusales, tremblements
Troubles psychiatriques	Rêves anormaux, agitation, anxiété, apathie, état confusionnel, dépression, diminution de la libido, augmentation de la libido, changements d'humeur, sautes d'humeur, cauchemars, trouble du sommeil, idées suicidaires	Labilité de l'affect, agitation, anxiété, état confusionnel, dépression, distractibilité, diminution de la libido, sautes d'humeur, nervosité, tachyphrénie
Troubles mammaires et de l'appareil génital	s. o.	Douleur pelvienne
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux, dyspnée, dyspnée exacerbée, douleur oropharyngée	Toux, sécheresse nasale
Affections des tissus cutanés et	Alopécie, dermatite, eczéma,	Dermatite, prurit, psoriasis,

Systèmes et appareils de l'organisme	SOVALDI + RBV	SOVALDI + PEG-IFN + RBV
sous-cutanés	hyperhidrose, réactions de photosensibilité, prurit, prurit généralisé, psoriasis, éruption cutanée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse	éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculopapuleuse, urticaire
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices	Bouffées vasomotrices, hypertension

Patients co-infectés par le VHC/VIH

Le profil d'innocuité du SOVALDI et de la ribavirine chez les sujets co-infectés par le VHC/VIH était semblable à celui observé chez les sujets mono-infectés par le VHC, traités avec du SOVALDI et de la ribavirine dans le cadre d'essais cliniques de phase III. De plus, une diminution de l'appétit et une infection des voies respiratoires supérieures (classes 2 à 4) ont été observées chez > 5 % des sujets co-infectés par le VHC/VIH (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Patients en attente d'une transplantation hépatique

Le profil d'innocuité du SOVALDI et de la ribavirine chez les sujets infectés par le VHC avant la transplantation hépatique était semblable à celui observé chez les sujets traités avec du SOVALDI et de la ribavirine dans le cadre d'essais cliniques de phase III (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Résultats anormaux d'hématologie et de chimie clinique

Anomalies biochimiques

La fréquence des anomalies biochimiques (classes 3 et 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 2 % des sujets dans tous les groupes de traitement est présentée au Tableau 3.

Tableau 3 Anomalies biochimiques (classes 3 et 4) signalées chez ≥ 2 % des sujets dans tous les groupes de traitement

Paramètres des anomalies biochimiques	PBO 12 semaines	SOVALDI + RBV ^a 12 semaines	SOVALDI+ RBV ^a 16 semaines	Peg-IFN + RBV ^b 24 semaines	SOVALDI+ Peg- IFN + RBV ^a 12 semaines
	N=71	N=566	N=98	N=243	N=327
Hémoglobine ^c (< 9 g/dL ou changement par rapport au taux initial $\geq 4,5$ g/dL)	0	9%	11%	10%	27%
Neutrophiles ($< 0,75 \times 10^9/L$)	1%	$< 1\%$	0	15%	20%
Plaquettes ($< 50 \times 10^9/L$)	3%	$< 1\%$	0	7%	$< 1\%$
Lymphocytes ($< 0,5 \times 10^3/\mu L$)	0	1%	0	11%	5%
Globules blancs ($< 1,5 \times 10^3/\mu L$)	0	$< 1\%$	0	5%	6%
ALT ($> 5 \times$ LSN)	9%	$< 1\%$	2%	4%	2%
AST ($> 5 \times$ LSN)	14%	0	0	2%	3%
Lipase ($> 3 \times$ LSN)	1%	2%	0	2%	$< 1\%$
Glucose sérique (> 250 mg/dL)	6%	3%	5%	2%	2%
Bilirubine totale ($> 2,5 \times$ LSN)	0	2%	2%	1%	0

a Les sujets ont reçu une dose de ribavirine calculée en fonction de leur poids (1 000 mg par jour pour les sujets pesant < 75 kg ou 1 200 mg par jour pour les sujets pesant ≥ 75 kg).

b Les sujets ont reçu 800 mg de ribavirine par jour, peu importe leur poids.

c Une anomalie de l'hémoglobine de classe 4 (< 7 g/dL) est survenue chez 1 sujet du groupe de traitement SOVALDI+Peg-IFN+RBV.

Pharmacovigilance

Les effets indésirables post-commercialisation ne sont pas encore connus pour SOVALDI.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Le sofosbuvir est un promédicament nucléotidique. Après l'administration orale du SOVALDI, le sofosbuvir est rapidement transformé en métabolite prédominant en circulation GS-331007 représentant plus de 90 % de l'exposition systémique aux substances liées au médicament, alors que le sofosbuvir d'origine représente environ 4 % des substances liées aux médicaments (voir **MODE D'ACTION ET**

PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Lors d'études de pharmacologie clinique, le sofosbuvir et le GS-331007 ont fait l'objet d'un suivi à des fins d'analyses pharmacocinétiques.

Le sofosbuvir est un substrat de la P-gp responsable du transport des médicaments et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) alors que le GS-331007 ne l'est pas. Les puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (p. ex. rifampine, millepertuis) peuvent diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique du SOVALDI. Par conséquent, ils ne devraient pas être utilisés avec SOVALDI (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante de SOVALDI avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir, sans augmenter la concentration plasmatique du GS-331007; par conséquent, SOVALDI peut être administré en association avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne constituent pas des inhibiteurs pertinents des responsables du transport des médicaments, y compris la P-gp, la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 ou les enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6 et UGT1A1, et par conséquent, ne devraient pas augmenter les expositions aux médicaments qui sont les substrats de ces transporteurs ou enzymes (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

La voie d'activation métabolique intracellulaire du sofosbuvir est médiée par des voies de phosphorylation des nucléotides et des hydrolases ayant généralement une faible affinité et une grande capacité qui risquent peu d'être affectées par des médicaments concomitants (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Les renseignements sur les interactions médicamenteuses du SOVALDI avec des médicaments concomitants potentiels sont résumés au Tableau 4. Les interactions médicamenteuses décrites se fondent sur les interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec SOVALDI. Le tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Tableau 4 Interactions médicamenteuses^a potentiellement significatives

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
Analeptiques : modafinil	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	L'administration concomitante de SOVALDI avec du modafinil devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique du SOVALDI. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Anticonvulsivants : carbamazépine phénytoïne phénobarbital oxcarbazépine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	L'administration concomitante de SOVALDI avec de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique du SOVALDI. L'administration concomitante n'est pas recommandée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifabutine rifampine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	L'administration concomitante de SOVALDI avec de la rifabutine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique du SOVALDI. L'administration concomitante n'est pas recommandée. SOVALDI ne doit pas être utilisé avec la rifampine, un inducteur intestinal puissant de la P-gp (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration avec de puissants inducteurs de la P-gp)

a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses du SOVALDI avec les inhibiteurs de la protéase du VHC (bocéprévir et télaprévir); par conséquent, il n'existe aucune donnée pour corroborer une recommandation posologique pour l'administration de SOVALDI en association avec ces agents.

Médicaments sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec SOVALDI

En plus des médicaments présentés au Tableau 4, l'interaction entre SOVALDI et les médicaments suivants a été évaluée lors d'essais cliniques et aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ces derniers : cyclosporine, darunavir/ritonavir, emtricitabine, éfavirenz, méthadone, raltégravir, rilpivirine, tacrolimus ou fumarate de ténofovir disoproxil.

Les effets des médicaments administrés en association sur l'exposition du sofosbuvir et du GS-331007 sont présentés au Tableau 5. Les effets du sofosbuvir sur l'exposition des médicaments administrés en association sont présentés au Tableau 6.

Tableau 5 Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 en présence du médicament co-administré^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Le rapport moyen (IC à 90 %) du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
					C _{max}	ASC	C _{min}
Cyclosporine	600 dose unique	400 dose unique	19	sofosbuvir	2,54 (1,87, 3,45)	4,53 (3,26, 6,30)	s.o.
				GS-331007	0,60 (0,53, 0,69)	1,04 (0,90, 1,20)	s.o.
Darunavir (potentialisé par le ritonavir)	800/100 une fois par jour	400 dose unique	18	sofosbuvir	1,45 (1,10, 1,92)	1,34 (1,12, 1,59)	s.o.
				GS-	0,97	1,24	s.o.

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Le rapport moyen (IC à 90 %) du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
					C _{max}	ASC	C _{min}
				331007	(0,90, 1,05)	(1,18, 1,30)	
Éfavirenz ^b	600 une fois par jour	400 dose unique	16	sofosbuvir	0,81 (0,60, 1,10)	0,94 (0,76, 1,16)	s.o.
Emtricitabine ^b	200 une fois par jour			GS-331007	0,77 (0,70, 0,84)	0,84 (0,76, 0,92)	s.o.
Fumarate de ténofovir disoproxil ^c	300 une fois par jour			sofosbuvir	0,95 ^c (0,68, 1,33)	1,30 ^c (1,00,1,69)	s.o.
Méthadone	thérapie d'entretien à base de méthadone (30 à 130 par jour)	400 une fois par jour	14	GS-331007	0,73 ^c (0,65, 0,83)	1,04 ^c (0,89, 1,22)	s.o.
Raltégravir	400 une fois par jour	400 dose unique	19	sofosbuvir	0,87 (0,71, 1,08)	0,95 (0,82, 1,09)	s.o.
				GS-331007	1,09 (0,99, 1,20)	1,03 (0,97, 1,08)	s.o.
Rilpivirine	25 une fois par jour	400 dose unique	17	sofosbuvir	1,21 (0,90, 1,62)	1,09 (0,94, 1,27)	s.o.
				GS-331007	1,06 (0,99, 1,14)	1,01 (0,97, 1,04)	s.o.
Tacrolimus	5 dose unique	400 dose unique	16	sofosbuvir	0,97 (0,65, 1,43)	1,13 (0,81, 1,57)	s.o.
				GS-331007	0,97 (0,83, 1,14)	1,00 (0,87, 1,13)	s.o.

s.o. = sans objet/non disponible

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- Administré sous forme d'ATRIPLA[®]
- Comparaison fondée sur des données historiques

Tableau 6 Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence du sofosbuvir^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) PC du médicament co-administré avec/sans médicament co-administré Aucun effet=1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Cyclosporine	600 dose unique	400 dose unique	19	1,06 (0,94, 1,18)	0,98 (0,85, 1,14)	s.o.
Darunavir (potentialisé par le ritonavir)	800/100 une fois par jour	400 dose unique	18	0,97 (0,94, 1,01)	0,97 (0,94, 1,00)	0,86 (0,78, 0,96)
Emtricitabine ^b	200 une fois par jour	400 dose unique	16	0,97 (0,88, 1,07)	0,99 (0,94, 1,05)	1,04 (0,98, 1,11)
Éfavirenz ^b	600 une fois par jour			0,95 (0,85, 1,06)	0,96 (0,91, 1,03)	0,96 (0,93, 0,98)
Fumarate de ténofovir disoproxil ^b	300 une fois par jour			1,25 (1,08, 1,45)	0,98 (0,91, 1,05)	0,99 (0,91, 1,07)
R-Méthadone	Thérapie d'entretien à base de méthadone (30 à 130 mg/jour)	400 une fois par jour	14	0,99 (0,85, 1,16)	1,01 (0,85, 1,21)	0,94 (0,77, 1,14)
S-Méthadone				0,95 (0,79, 1,13)	0,95 (0,77, 1,17)	0,95 (0,74, 1,22)
Raltégravir	400 une fois par jour	400 dose unique	19	0,57 (0,44, 0,75)	0,73 (0,59, 0,91)	0,95 (0,81, 1,12)
Rilpivirine	25 une fois par jour	400 dose unique	17	1,05 (0,97, 1,15)	1,06 (1,02, 1,09)	0,99 (0,94, 1,04)
Tacrolimus	5 dose unique	400 dose unique	16	0,73 (0,59, 0,90)	1,09 (0,84, 1,40)	s.o.

s.o. = sans objet/non disponible

a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

b. Administré sous forme d'ATRIPLA.

Interactions médicament-aliment

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration d'une dose unique de SOVALDI avec un repas standardisé riche en matières grasses a ralenti le taux d'absorption du sofosbuvir, mais n'a pas affecté de manière importante l'ampleur de l'absorption. L'exposition (ASC) du métabolite prédominant en circulation, GS-331007, n'a pas été modifiée (IC à 90 % des rapports moyens géométriques (RMG) maintenus entre 80 et 125 %) par un repas riche en matières grasses, et bien qu'il y ait eu une légère diminution de C_{max} de 24 % avec un repas riche en matières grasses, la diminution n'a pas été considérée cliniquement significative. Par conséquent, SOVALDI peut être administré avec ou sans aliments (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

L'administration concomitante de millepertuis, un puissant inducteur de la P-gp intestinale, peut diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir, risquant d'entraîner une perte d'effet thérapeutique.

Le millepertuis ne doit pas être administré avec SOVALDI.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions du SOVALDI avec des essais en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

SOVALDI doit être administré en association avec du PEG-Interféron et de la ribavirine (génotypes 1 et 4, respectivement) ou de la ribavirine (génotypes 2 et 3, respectivement).

Dose recommandée et adaptation posologique

La dose recommandée de SOVALDI est un comprimé de 400 mg, administré par voie orale, une fois par jour avec ou sans aliments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

La dose recommandée et la durée du traitement du SOVALDI dans une thérapie associée sont présentées au Tableau 7.

Tableau 7 Dose recommandée et durée du traitement de SOVALDI dans une thérapie associée

	Durée	Posologie du SOVALDI (par jour)	Posologie du peginterféron alfa	Posologie de la ribavirine (par jour)
Patients atteints d'une HCC de génotype 1 ou 4 n'ayant jamais suivi de traitement	12 semaines	400 mg	Consultez la MP du peginterféron alfa	Consultez la MP contenant des renseignements sur la ribavirine
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	12 semaines		s.o.	< 75 kg = 1 000 mg ^b
Patients atteints d'une HCC de génotype 3	16 semaines ^b		≥ 75 kg = 1 200 mg ^b	

s.o. = sans objet; MP = monographie de produit

- a La dose quotidienne de ribavirine est administrée par voie orale en deux doses divisées, avec aliments.
- b La possibilité de prolonger la durée du traitement au-delà de 16 semaines et jusqu'à un maximum de 24 semaines doit être envisagée, sur la base d'une évaluation des avantages et des risques individuels du patient (ces facteurs peuvent comprendre un état de cirrhose et les antécédents thérapeutiques).

Modification posologique

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

Génotypes 1 et 4

Si un patient a une réaction indésirable grave potentiellement imputable au peginterféron alfa et/ou à la ribavirine, il convient de réduire la dose de peginterféron alfa et/ou de ribavirine en conséquence ou de cesser le traitement au besoin. S'il est nécessaire de cesser le traitement, il faut également cesser le traitement de SOVALDI (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement**). Consultez la monographie du peginterféron alfa et de la ribavirine pour de plus amples renseignements sur la façon de réduire la dose de peginterféron alfa et/ou de ribavirine et/ou cesser le traitement.

Génotypes 2 et 3

Si un patient a une réaction indésirable grave potentiellement imputable à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou de cesser le traitement, au besoin. S'il est nécessaire de cesser le traitement, il faut également cesser le traitement de SOVALDI (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement**). Le Tableau 8 présente des lignes directrices sur les modifications posologiques et l'interruption du traitement, en fonction de la concentration d'hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

Tableau 8 Lignes directrices concernant la modification posologique de la ribavirine administrée en association avec du SOVALDI

Valeurs biochimiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour^a Si :	Cesser l'administration de ribavirine Si :^b
Hémoglobine des sujets ne souffrant pas de maladie cardiaque	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hémoglobine des sujets ayant des antécédents de maladie cardiaque stable	diminution du taux d'hémoglobine \geq 2 g/dl pendant toute période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dl malgré 4 semaines à une dose réduite

a La dose quotidienne de ribavirine est administrée par voie orale en deux doses divisées, avec aliments.

b Dès que la ribavirine est interrompue en raison d'une anomalie biochimique ou d'une manifestation clinique, il est possible de tenter de réadministrer la ribavirine à raison de 600 mg par jour et d'augmenter par la suite la dose à 800 mg par jour. Toutefois, il n'est pas recommandé d'augmenter la ribavirine à la dose initialement attribuée (1 000 mg à 1 200 mg par jour).

Interruption du traitement

Si l'administration de PEG-Interféron/ribavirine ou de ribavirine en association avec SOVALDI est interrompue de façon permanente, l'administration de SOVALDI doit également être interrompue.

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans)

SOVALDI n'est pas indiqué pour des patients pédiatriques de moins de 18 ans.

Gériatrie (patients de 65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients gériatriques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de SOVALDI n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ($DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRT) requérant une hémodialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Consultez les renseignements thérapeutiques de la ribavirine pour les patients ayant une $CLCr < 50 \text{ mL/min}$.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de SOVALDI chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée. Consultez les renseignements thérapeutiques du peginterféron alfa pour connaître les contre-indications en cas de décompensation hépatique.

Dose omise

Si un patient oublie de prendre une dose de SOVALDI au moment de la prise habituelle, il doit prendre SOVALDI le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante de SOVALDI au moment prévu initialement.

Si un patient oublie de prendre une dose de SOVALDI et que l'heure de la dose suivante est très proche, il doit s'abstenir de prendre la dose oubliée, mais doit reprendre l'horaire habituel de prise de la dose. La dose de SOVALDI ne doit pas être doublée.

Si un patient vomit moins de 2 heures après la prise d'une dose de SOVALDI, il doit prendre une autre dose de SOVALDI. Si un patient vomit plus de 2 heures après la prise d'une dose de SOVALDI, il doit prendre la dose suivante au moment prévu initialement.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.
--

Il est possible d'administrer du charbon activé pour aider à éliminer toute substance active non absorbée. Des mesures de soutien générales, notamment la prise des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient sont recommandées.

La dose maximale documentée de sofosbuvir était une dose unique suprathérapeutique de 1 200 mg de sofosbuvir administrée à 59 sujets en bonne santé. Dans cet essai, aucun effet indésirable n'a été observé à cette dose, et la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient semblables à celles signalées dans les groupes de traitement recevant un placebo ou 400 mg de sofosbuvir. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage de SOVALDI. En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient. L'hémodialyse peut efficacement éliminer (53 % de taux d'extraction) le métabolite prédominant en circulation GS-331007. Une session d'hémodialyse de 4 heures élimine environ 18 % de la dose administrée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le sofosbuvir est un agent antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C. La réplication de l'ARN du VHC est médiée par un complexe de réplication multiprotéique membranaire. La polymérase (protéine NS5B) est l'ARN-polymérase ARN-dépendante (ApAd) du VHC. Il s'agit de la sous-unité initiatrice et catalytique de ce complexe de réplication, essentielle au cycle répliatif viral. Il n'existe aucun équivalent humain pour l'ApAd NS5B du VHC.

Le sofosbuvir est le promédicament d'un nucléotide pyrimidique monophosphorylé qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique. Le GS-461203 fait compétition aux nucléotides naturels pour l'incorporation (par la NS5B du VHC) dans le brin d'ARN naissant pendant la réplication du génome viral. Le GS-461203 diffère des nucléotides pyrimidiques endogènes par la modification de sa position 2' avec l'ajout d'un méthyl et d'un groupe fonctionnel fluoro. L'incorporation du GS-461203 dans l'ARN naissant réduit grandement l'efficacité de toute élongation de l'ARN par l'ApAd, provoquant l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN. L'arrêt de la réplication virale entraîne un déclin rapide de la charge virale du VHC et l'élimination du VHC dans le corps.

Pharmacodynamique

Effet sur l'électrocardiogramme

Les effets électrocardiographiques du sofosbuvir à la dose thérapeutique (400 mg) et à une dose 3 fois supérieure à la dose thérapeutique (1 200 mg) ont été évalués lors d'un essai approfondi sur l'intervalle QT à répartition aléatoire, à dose unique, contrôlé par placebo, avec témoin actif (moxifloxacine 400 mg) et à quatre volets croisés sur 59 sujets en bonne santé. L'essai a démontré l'absence d'effet du sofosbuvir sur la prolongation de l'intervalle QTcF. La limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % de l'intervalle QTc corrigé en fonction du placebo et de la valeur initiale selon la méthode de correction Fridericia (QTcF) était inférieure à 10 ms, le seuil visé par la réglementation.

Pharmacocinétique

Absorption :

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 ont été évaluées sur des sujets adultes en bonne santé et des sujets atteints d'une hépatite C chronique. Après l'administration par voie orale de SOVALDI, le sofosbuvir a été absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale a été observée ~0,5 à 2 heures après l'administration, sans égard à la dose administrée. La concentration plasmatique maximale du GS-331007 a été observée entre 2 et 4 heures après l'administration de la dose.

Effets des aliments

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration d'une dose unique de SOVALDI avec un repas standardisé riche en matières grasses a ralenti le taux d'absorption du sofosbuvir, mais n'a pas affecté de manière importante l'ampleur de l'absorption. L'exposition du GS-331007 n'a pas été modifiée en présence d'un repas riche en matières grasses. Par conséquent, SOVALDI peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution :

Le sofosbuvir est lié à environ 61-65 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration médicamenteuse sur une plage de 1 µg/mL à 20 µg/mL. La liaison protéique du GS-331007 était minimale dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir à des sujets en bonne santé, le ratio sang-plasma du ¹⁴C radioactif était d'environ 0,7.

Métabolisme :

Le sofosbuvir est métabolisé de façon importante dans le foie pour former l'analogue du nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique l'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 (de l'anglais *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 pas être rephosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC in vitro.

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 pour les 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 l'urine, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans l'urine était du GS-331007 (78 %) alors que 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. La demi-vie terminale médiane du sofosbuvir et du GS-331007 était de 0,4 et 27 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

La pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007 chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

Gériatrie :

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

Sexe :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les hommes et les femmes n'a été observée pour le sofosbuvir et le GS-331007.

Groupes ethniques :

L'analyse pharmacocinétique de la population chez des sujets infectés par le VHC a montré que l'origine ethnique n'a aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des sujets infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (stades B et C de la classification de Child-Pugh). L'analyse pharmacocinétique de la population chez des sujets infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du sofosbuvir et du GS-331007. Il n'y a donc pas lieu de procéder à un ajustement de la dose de sofosbuvir en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale légère ($DFGe \geq 50$ et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée ($DFGe \geq 30$ et < 50 mL/min/1,73 m²), grave ($DFGe < 30$ mL/min/1,73 m²) et chez des sujets au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave, l' ASC_{inf} du sofosbuvir et du GS-331007 était supérieure de 171 % et 451 %, respectivement, par rapport aux sujets à fonction rénale normale ($DFGe > 80$ mL/min/1,73 m²). Chez les sujets au stade d'IRT, l' ASC_{inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, comparativement à supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse. L' ASC_{inf} du GS-331007 chez les sujets avec IRT, ayant reçu sofosbuvir administré 1 heure avant ou 1 heure après l'hémodialyse était augmentée d'au moins 10 fois et 20 fois, respectivement, comparativement à des sujets sains.

L'hémodialyse peut efficacement éliminer (53 % de taux d'extraction) le métabolite prédominant en circulation GS-331007. Une session d'hémodialyse de 4 heures élimine environ 18 % de la dose administrée. L'innocuité du SOVALDI n'a pas été établie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou au stade d'IRT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

- Distribuer uniquement dans le contenant original.
- Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

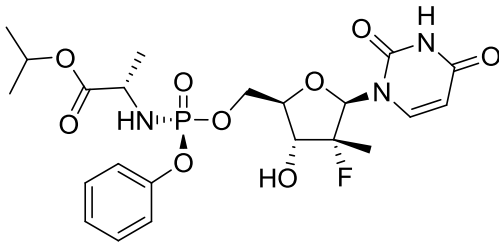
SOVALDI est offert sous forme de comprimés pour une administration orale. Chaque comprimé contient 400 mg de sofosbuvir. Les comprimés comprennent les ingrédients inactifs suivants : mannitol, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice sublimée et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol/macrogol, talc et oxyde de fer jaune.

Les comprimés de SOVALDI sont en forme de capsule recouverte d'une pellicule de couleur jaune et portent les inscriptions « GSI » sur une face, et « 7977 » sur l'autre. Chaque flacon contient 28 comprimés, un déshydratant (gel de silice) ainsi qu'un tampon de polyester et est muni d'une fermeture de sécurité-enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	sofosbuvir
Nom chimique :	(S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-méthyltétrahydrofuran-2-yl)méthoxy)(phénoxy)phosphorylamino)propanoate
Formule moléculaire :	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₉ P
Masse moléculaire :	529.45
Formule développée :	

Propriétés physicochimiques :	Le sofosbuvir est un solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé, légèrement soluble dans l'eau.
-------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité du SOVALDI a été évaluée dans le cadre de quatre essais cliniques de phase III sur un total de 1 296 sujets atteints d'une hépatite C chronique (HCC) de génotype 1 à 6. L'un des quatre essais a été mené sur des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement, souffrant d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6 en association avec du peginterféron alfa 2a et de la ribavirine. Les trois autres essais ont été menés sur des sujets souffrant d'une HCC de génotype 2 ou 3 en association avec de la ribavirine : un sur des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement, un sur des sujets intolérants à l'interféron, inéligibles (non admissibles) ou ayant opposé un refus et un sur des sujets qui avaient préalablement été traités avec un régime à base d'interféron. Les sujets de ces essais étaient atteints d'hépatites compensées, notamment la cirrhose. SOVALDI a été administré à raison de 400 mg une fois par jour. La dose de peginterféron (Peg-IFN) alfa 2a était de 180 microgrammes par semaine et la dose de ribavirine (RBV) était de 1 000 à 1 200 mg par jour, en fonction du poids, administrée en deux doses divisées. La durée du traitement était fixe dans chaque essai et n'était pas basée sur les taux d'ARN du VHC des sujets (aucun algorithme basé sur l'absence de réponse).

Les valeurs des taux plasmatiques de l'ARN du VHC ont été mesurées durant les essais cliniques à l'aide du test VHC COBAS TaqMan (version 2.0), pour être utilisées avec le système High Pure. L'essai avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI par mL. La réponse virologique soutenue (RVS) était le principal paramètre utilisé pour déterminer le taux de guérison du VHC pour tous les essais,

laquelle était définie comme l'ARN du VHC inférieur à 25 UI par mL à 12 semaines après la fin du traitement.

Essais cliniques chez des sujets atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 ou 4

Patients qui n'avaient jamais reçu de traitement – NEUTRINO (Étude 110)

Aspect démographique de l'étude et schéma de l'essai

NEUTRINO était un essai ouvert à groupe unique qui a évalué 12 semaines de traitement au SOVALDI en association avec du peginterféron alfa 2a et de la ribavirine, chez des sujets n'ayant jamais reçu de traitement, atteints d'une infection au VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6.

Les caractéristiques démographiques des sujets de l'étude NEUTRINO sont présentées au Tableau 9.

Tableau 9 **Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude NEUTRINO**

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique
		Total
NEUTRINO	400 mg/jour de SOVALDI p.o. + 180 µg/semaine de PEG-IFN alfa s.c. + 1 000 ou 1 200 mg/jour de RBV p.o., 12 semaines	<p>N = 327</p> <p>Sexe : n (%) Hommes – 209 (64 %) Femmes – 118 (36 %)</p> <p>Âge : médian (plage) 54 (19 à 70)</p> <p>Groupes ethniques : n (%) Blancs – 257 (79) Noirs – 54 (17) Asiatiques – 7 (2) Autres – 8 (2) Inconnus – 1</p> <p>Indice de masse corporelle : moyen (plage) 29 kg/m² (18 à 56 kg/m²)</p> <p>Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log₁₀ UI/mL – 256 (78)</p> <p>Cirrhose : n (%) Oui – 54 (17%)</p> <p>Génotype du VHC : n (%) Génotype 1 – 292 (89) Génotype 4 – 28 (9) Génotype 5 ou 6 – 7 (2)</p>

Résultats de l'étude

Le Tableau 10 présente les taux de réponse du groupe de traitement SOVALDI + peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 10 **Résultat virologique de l'étude NEUTRINO**

	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 semaines
	N=327
RVS globale	90% (295/327)
< LIQ ^a à la semaine de traitement 12	100% (327/327)
Résultats des sujets sans RVS	
Échec virologique sous traitement	0/327
Rechute ^b	9% (28/326)
Autre ^c	1% (4/327)
Décès ^d	0/327
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	2% (5/327)
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	<1% (2/327)

- a. Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) détectée + le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).
- b. Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- c. « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).
- d. Décès imputable au traitement.

Les taux de réponse des sous-groupes sélectionnés sont présentés au Tableau 11.

Tableau 11 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés lors de l'étude NEUTRINO

	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 semaines
Génotype	
Génotype 1 ^a	89% (261/292)
Génotype 1a	92% (206/225)
Génotype 1b	82% (54/66)
Génotype 4	96% (27/28)
Cirrhose	
Non	92% (252/273)
Oui	80% (43/54)
Groupes ethniques	
Noirs	87% (47/54)
Non-Noirs	91% (248/273)

a. Un sujet présentait une infection mixte de génotype 1a/1b.

Les taux de RVS étaient aussi élevés chez les sujets porteurs d'un allèle IL28B C/C à l'état initial [93/95 (98 %)] que les sujets porteurs d'un allèle non-C/C (C/T ou T/T) [202/232 (87 %)].

Essais cliniques chez des sujets atteints d'une hépatite C chronique de génotype 2 ou 3

Patients qui n'avaient jamais reçu de traitement — FISSION (Étude 1231)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

FISSION était un essai ouvert à répartition aléatoire et à témoin actif qui a évalué 12 semaines de traitement au SOVALDI et à la ribavirine par rapport à 24 semaines de traitement au peginterféron alfa 2a et à la ribavirine, chez des sujets n'ayant jamais reçu de traitement, atteints d'un VHC de génotype 2 ou 3. Les doses de ribavirine utilisées dans les groupes de traitement SOVALDI + ribavirine et peginterféron alfa 2a + ribavirine étaient de 1 000 à 1 200 mg par jour, en fonction du poids, et de 800 mg par jour, peu importe le poids, respectivement. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 1:1 et stratifiés par cirrhose (présence/absence), génotype du VHC (2/3) et taux initial d'ARN du VHC ($< 6 \log_{10} \text{UI/mL}$ / $\geq 6 \log_{10} \text{UI/mL}$). Les sujets atteints d'un VHC de génotype 2 ou 3 étaient recrutés dans une proportion d'environ 1:3.

Tableau 12 Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude FISSION

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique		
		Total	Groupe de traitement	Groupe de comparaison
FISSION	400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 à 1 200 mg de RBV p.o. par jour; 12 semaines (groupe de traitement)	N = 499	N = 256	N = 243
	180 µg/semaine de PEG-IFN + 800 mg/jour de RBV; 24 semaines (groupe de comparaison)	Sexe : n (%) Hommes 327 (66%) Femmes 172 (34%) Âge : médian (plage) 50 (19 à 77) Groupes ethniques : n (%) Blancs – 435 (87) Noirs – 17 (3) Asiatiques – 29 (6) Autres – 18 (4) Indice de masse corporelle : moyen (plage) 28 kg/m ² (17 à 52 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 285 (57) Cirrhose : n (%) Oui – 100 (20%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 1 – 3 (1) Génotype 2 – 137 (27) Génotype 3 – 359 (72)	Sexe : n (%) Hommes 171 (67%) Femmes 85 (33%) Âge : médian (plage) 50 (20 à 72) Groupes ethniques : n (%) Blancs – 223 (87) Noirs – 12 (5) Asiatiques – 14 (6) Autres – 7 (3) Indice de masse corporelle : moyen (plage) 28 kg/m ² (17 à 51 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 148 (58) Cirrhose : n (%) Oui – 50 (20%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 1 – 3 (1) Génotype 2 – 70 (27) Génotype 3 – 183 (72)	Sexe : n (%) Hommes 156 (64%) Femmes 87 (36%) Âge : médian (plage) 50 (19 à 77) Groupes ethniques : n (%) Blancs – 212 (87) Noirs – 5 (2) Asiatiques – 15 (6) Autres – 11 (5) Indice de masse corporelle : moyen (plage) 28 kg/m ² (19 à 52 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 137 (56) Cirrhose : n (%) Oui – 50 (20%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 1 – 0 Génotype 2 – 67 (28) Génotype 3 – 176 (72)

Résultats de l'étude

Le Tableau 13 présente les taux de réponse des groupes de traitement SOVALDI + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 13 **Résultat virologique de l'étude FISSION**

	SOVALDI + RBV 12 semaines	Peg-IFN alfa + RBV 24 semaines
	N=253 ^a	N=243 ^a
RVS globale	67% (170/253)	67% (162/243)
Génotype 2	97% (68/70)	78% (52/67)
Génotype 3	56% (102/183)	63% (110/176)
< LIQ ^b à la semaine de traitement 12	99% (242/244)	92% (207/224)
Résultats des sujets sans RVS		
Échec virologique sous traitement	<1% (1/253)	7% (18/243)
Rechute ^c	30% (74/249)	21% (46/217)
Autre ^d	3% (8/253)	7% (17/243)
Décès ^e	<1% (1/253)	0/243
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	1% (3/253)	11% (26/243)
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	8% (19/253)	20% (48/243)

- Trois sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité car le séquençage de la NS5B a révélé qu'ils avaient un VHC de génotype 1.
- Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) détectée + le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).
- Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).
- Décès imputable au traitement.

La différence des taux globaux de RVS entre les groupes de traitement SOVALDI + 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.

Parmi le petit nombre de sujets de race noire/d'origine afro-américaine recrutés pour l'essai, 75 % (9/12) ont obtenu une RVS dans le groupe de traitement SOVALDI + ribavirine par rapport à 40 % (2/5) dans le groupe de traitement peginterféron alfa + ribavirine.

Les taux de réponse des sujets atteints d'une cirrhose à l'état initial sont présentés au Tableau 14 par génotype.

Tableau 14 Taux de RVS par cirrhose et génotype lors de l'étude FISSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOVALDI + RBV 12 semaines	Peg-IFN alfa + RBV 24 semaines	SOVALDI + RBV 12 semaines	Peg-IFN alfa + RBV 24 semaines
	(N=70)	(N=67)	(N=183)	(N=176)
Cirrhose				
Non	98% (58/59)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Oui	91% (10/11)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

Adultes intolérants à l'interféron, non admissibles ou ayant opposé un refus — POSITRON (Étude 107)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

POSITRON était un essai à répartition aléatoire, en double insu et contrôlé par placebo qui a évalué 12 semaines de traitement au SOVALDI et à la ribavirine (N=207) par rapport au placebo (N=71) chez des patients intolérants à l'interféron, non admissibles ou ayant opposé un refus. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans une proportion de 3:1 et stratifiés par cirrhose (présence/absence).

Tableau 15 Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude POSITRON

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique		
		Total	Groupe de traitement	Groupe de comparaison
POSITRON	400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 à 1 200 mg de RBV p.o. par jour; 12 semaines (groupe de traitement)	N = 278	N = 207	N = 71
	Placebo; 12 semaines (groupe de comparaison)	Sexe : n (%) Hommes 151 (54%) Femmes 127 (46%) Âge : médian (plage) 54 (21 à 75) Groupes ethniques : n (%) Blancs – 254 (91) Noirs – 13 (5) Asiatiques – 8 (3) Autres – 3 (1) Indice de masse corporelle : moyen (plage) 28 kg/m ² (18 à 53 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 194 (70) Cirrhose : n (%) Oui – 44 (16%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 2 – 143 (51) Génotype 3 – 135 (49) Statut par rapport à l'interféron : n (%) Non admissibles – 121 (44) Intolérants – 25 (9) Refus – 132 (47) Traitement préalable contre le VHC : n (%) Non – 226 (81)	Sexe : n (%) Hommes 117 (57%) Femmes 90 (44%) Âge : médian (plage) 53 (21 à 75) Groupes ethniques : n (%) Blancs – 188 (91) Noirs – 9 (4) Asiatiques – 7 (3) Autres – 3 (1) Indice de masse corporelle : moyen (plage) 28 kg/m ² (18 à 53 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 140 (68) Cirrhose : n (%) Oui – 31 (15%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 2 – 109 (53) Génotype 3 – 98 (47) Statut par rapport à l'interféron : n (%) Non admissibles – 88 (43) Intolérants – 17 (8) Refus – 102 (49) Traitement préalable contre le VHC : n (%) Non – 170 (82)	Sexe : n (%) Hommes 34 (48%) Femmes 37 (52%) Âge : médian (plage) 54 (28 à 67) Groupes ethniques : n (%) Blancs – 66 (93) Noirs – 4 (6) Asiatiques – 1 (1) Autres – 0 Indice de masse corporelle : moyen (plage) 28 kg/m ² (20 à 43 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 54 (76) Cirrhose : n (%) Oui – 13 (18%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 2 – 34 (48) Génotype 3 – 37 (52) Statut par rapport à l'interféron : n (%) Non admissibles – 33 (47) Intolérants – 8 (11) Refus – 30 (42) Traitement préalable contre le VHC : n (%) Non – 56 (79)

Le Tableau 16 présente les taux de réponse des groupes de traitement SOVALDI + ribavirine et placebo.

Tableau 16 **Résultat virologique de l'étude POSITRON**

	SOVALDI + RBV 12 semaines	Placebo 12 semaines
	N=207	N=71
RVS globale	78% (161/207)	0/71
Génotype 2	93% (101/109)	0/34
Génotype 3	61% (60/98)	0/37
< LIQ ^a à la semaine de traitement 12	100% (202/202)	0/68
Résultats des sujets sans RVS		
Échec virologique sous traitement	0/207	97% (69/71)
Rechute ^b	20% (42/205)	0/0
Autre ^c	2% (4/207)	3% (2/71)
Décès ^d	0/207	0/71
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	2% (4/207)	4% (3/71)
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	20% (41/207)	100% (71/71)

- Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) détectée + le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).
- Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).
- Décès imputable au traitement.

Le taux de RVS12 dans le groupe de traitement SOVALDI + ribavirine était statistiquement significatif par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Le Tableau 17 présente l'analyse par sous-groupes par génotype, selon le statut par rapport à la cirrhose et à l'interféron.

Tableau 17 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés par génotype lors de l'étude POSITRON

	SOVALDI + RBV 12 semaines	
	Génotype 2	Génotype 3
	N=109	N=98
Cirrhose		
Non	92% (85/92)	68% (57/84)
Oui	94% (16/17)	21% (3/14)
Statut par rapport à l'interféron :		
Non admissibles	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolérants	100% (9/9)	50% (4/8)
Refus	95% (56/59)	53% (23/43)

Adultes préalablement traités – FUSION (Étude 108)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

FUSION était un essai à répartition aléatoire et en double insu qui a évalué 12 ou 16 semaines de traitement au SOVALDI et à la ribavirine chez des sujets qui n'avaient pas obtenu de RVS lors d'un traitement préalable à base d'interféron (rechute et absence de réponse). Les sujets ont été répartis aléatoirement dans une proportion de 1:1 et stratifiés par cirrhose (présence/absence) et génotype du VHC (2/3).

Tableau 18 Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude FUSION

Étude	Posologie	Aspect démographique		
		Total	Groupe de traitement 1	Groupe de traitement 2
FUSION	400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour; 12 semaines (groupe de traitement 1)	N = 201 Sexe : n (%) Hommes 140 (70%) Femmes 61 (30%) Âge : médian (plage) 56 (24 à 70) Groupes ethniques : Blancs – 174 (87) Noirs – 6 (3) Asiatiques – 12 (6) Autres – 9 (4) Inconnus – 1 (0,5) Indice de masse corporelle : moyen (plage) 29 kg/m ² (19 à 44 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 146 (73) Cirrhose : n (%) Oui – 68 (34%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 1 – 6 (3) Génotype 2 – 68 (34) Génotype 3 – 127 (63) Réponse au traitement préalable contre le VHC : n (%) Rechute – 151 (75)	N = 103 Sexe : n (%) Hommes 73 (71%) Femmes 30 (29%) Âge : médian (plage) 56 (30 à 69) Groupes ethniques : Blancs – 88 (85) Noirs – 5 (5) Asiatiques – 7 (7) Autres – 3 (3) Inconnus – 0 Indice de masse corporelle : moyen (plage) 28 kg/m ² (19 à 43 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 77 (75) Cirrhose : n (%) Oui – 36 (35%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 1 – 3 (3) Génotype 2 – 36 (35) Génotype 3 – 64 (62) Réponse au traitement préalable contre le VHC : n (%) Rechute – 78 (76)	N = 98 Sexe : n (%) Hommes 67 (68%) Femmes 31 (31%) Âge : médian (plage) 55 (24 à 70) Groupes ethniques : Blancs – 86 (88) Noir – 1 (1) Asiatiques – 5 (5) Autres – 6 (6) Inconnu – 1 (1) Indice de masse corporelle : moyen (plage) 29 kg/m ² (20 à 44 kg/m ²) Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log ₁₀ UI/mL – 69 (70) Cirrhose : n (%) Oui – 32 (33%) Génotype du VHC : n (%) Génotype 1 – 3 (3) Génotype 2 – 32 (33) Génotype 3 – 63 (64) Réponse au traitement préalable contre le VHC : n (%) Rechute – 73 (75)
	400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour; 16 semaines (groupe de traitement 2)			

Le Tableau 19 présente les taux de réponse des groupes de traitement SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines et 16 semaines.

Tableau 19 **Résultat virologique de l'étude FUSION**

	SOVALDI + RBV 12 semaines	SOVALDI + RBV 16 semaines
	N= 100 ^a	N=95 ^a
RVS globale	50% (50/100)	73% (69/95)
Génotype 2	86% (31/36)	94% (30/32)
Génotype 3	30% (19/64)	62% (39/63)
< LIQ ^b à la semaine de traitement 12	100% (100/100)	100% (95/95)
< LIQ ^b à la semaine de traitement 16	Sans objet	100% (95/95)
Résultats des sujets sans RVS		
Échec virologique sous traitement	0/100	0/95
Rechute ^c	47% (47/100)	27% (26/95)
Autre ^d	3% (3/100)	0/95
Décès ^e	0/100	0/95
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	1% (1/100)	0/100
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	52% (52/100)	29% (28/95)

- a. Six sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité car le séquençage de la NS5B a révélé qu'ils avaient un VHC de génotype 1.
- b. Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) détectée + le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).
- c. Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- d. « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).
- e. Décès imputable au traitement.

Le Tableau 20 présente l'analyse par sous-groupes par génotype selon la présence de cirrhose et la réponse au traitement préalable contre le VHC.

Tableau 20 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés par génotype lors de l'étude FUSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOVALDI + RBV 12 semaines	SOVALDI + RBV 16 semaines	SOVALDI + RBV 12 semaines	SOVALDI + RBV 16 semaines
	N=36	N=32	N=64	N=63
Cirrhose				
Non	96% (25/26)	100% (23/23)	37% (14/38)	63% (25/40)
Oui	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Réponse au traitement préalable contre le VHC				
Rechute	92% (24/26)	96% (23/24)	31% (15/49)	65% (30/46)
Absence de réponse	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Effet sur l'électrocardiogramme

L'effet de la dose thérapeutique recommandée (400 mg) et de la dose 3 fois supérieure à la dose thérapeutique recommandée (1 200 mg) de sofosbuvir a été évalué sur l'intervalle QTc chez des sujets en bonne santé. L'administration d'une dose de 1 200 mg a augmenté la C_{max} d'environ 3,6 et 1,9 fois et l' ASC_{inf} d'environ 3,9 et 2,5 fois pour le sofosbuvir et le GS-331007, respectivement, par rapport à une dose de 400 mg. Les résultats de cette étude ont démontré l'effet attendu d'une dose unique de moxifloxacine (contrôle positif) sur l'intervalle QTc (QTcF, QTcB, QTcN et QTcI), indiquant que la sensibilité de l'essai était appropriée; la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % était > 5 msec plus d'une fois.

L'évaluation des différences de moyennes ajustées en fonction de la valeur initiale entre 400 mg ou 1 200 mg de sofosbuvir et le placebo et leur intervalle de confiance bilatéral à 90 % a démontré le manque d'effet du sofosbuvir sur la prolongation de l'intervalle QTcF (principal paramètre PD). Les limites supérieures des intervalles de confiances à 90 % étaient < 10 msec en tout temps après l'administration de la dose. Conformément aux résultats obtenus avec la formule de correction QTcF, les limites supérieures des intervalles de confiance bilatéraux à 90 % étaient < 10 msec pour les deux doses de sofosbuvir en tout temps lorsque d'autres méthodes de correction ont été utilisées.

L'exposition moyenne du GS-331007 (ASC_{tau} et C_{max}) et du sofosbuvir (ASC_{tau}) à une dose de 1 200 mg de sofosbuvir était 3,8, 3,6 et 2,9 fois supérieure, respectivement, à l'exposition moyenne (en fonction des expositions pharmacocinétique (PC) de la population) obtenue dans les études de phase III, et indiquait des marges d'innocuité QTc adéquates pour le GS-331007 et le sofosbuvir en cas de surdosage ou d'interaction médicament-médicament.

Pharmacologie de l'innocuité

Les effets du sofosbuvir (évalués en tant que GS-9851, un mélange diastéréomérique d'une proportion de 1:1 de sofosbuvir et de son stéréoisomère) sur le système central nerveux, le système cardiovasculaire et le système respiratoire ont été analysés dans une série d'études pharmacologiques de l'innocuité. Les études présentées n'ont identifié aucun effet pharmacodynamique indésirable du sofosbuvir sur la fonction physiologique au niveau de dosage thérapeutique.

Pharmacocinétique

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 ont été évaluées sur des sujets adultes en bonne santé et des sujets atteints d'une hépatite C chronique. Après l'administration par voie orale de SOVALDI, le sofosbuvir a été absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale a été observée ~0,5 à 2 heures après l'administration, sans égard à la dose administrée chez des sujets en bonne santé ou infectés par le VHC. La concentration plasmatique maximale du GS-331007 a été observée entre 2 et 4 heures après l'administration de la dose. La biodisponibilité absolue du sofosbuvir n'a pas été spécifiquement évaluée; toutefois, au moins 80 % de la dose administrée ont été absorbés dans la circulation systémique selon la récupération urinaire (mesurée par LC/MS/MS). Selon l'analyse pharmacocinétique de la population chez des sujets infectés par le VHC de génotype 1 à 6 (N=986), l' ASC_{0-24} à l'état stable du sofosbuvir était de 860 ng•h/mL et l' ASC_{0-24} et la C_{max} à l'état stable du GS-331007 étaient de 7200 ng•h/mL et 582 ng/mL, respectivement. Par rapport aux sujets en bonne santé (N=284), l' ASC_{0-24} du sofosbuvir était 36 % supérieure et l' ASC_{0-24} et la C_{max} du GS-331007 étaient 39 % et 49 % inférieures, respectivement chez les sujets infectés par le VHC. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose par rapport à l'intervalle de posologie de 200 mg à 1 200 mg.

Effets des aliments

Une étude menée sur 39 sujets en bonne santé a démontré que, par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique de SOVALDI avec un repas standardisé riche en matières grasses ralentissait le taux d'absorption du sofosbuvir (repas riche en matières grasses par rapport à à jeun; T_{max} prolongé : 1,5 par rapport à 0,5 heure), sans toutefois affecter de manière importante l'ampleur de l'absorption. Lorsqu'évalué pour le GS331007, un T_{max} prolongé (repas riche en matières grasses par rapport à à jeun); 4,00 par rapport à 2,00 heures) et une C_{max} légèrement inférieure (repas riche en matières grasses par rapport à à jeun; diminution du rapport moyen géométrique des moindres carrés (MGMC) de la C_{max} de 24 %) ont été observés. ASC_{0-last} et ASC_{inf} de GS-331007 n'ont pas été altérés en présence de repas riches en matières grasses. La diminution de la C_{max} n'était pas considérée cliniquement significative et par conséquent, SOVALDI peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution

Le sofosbuvir est lié à environ 61-65 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration médicamenteuse sur une plage de 1 µg/mL à 20 µg/mL. La liaison protéique du GS-331007 était minimale dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir à des hommes en bonne santé (n=7), le ratio sang-plasma du ^{14}C radioactif était d'environ 0,7.

Une radioactivité dérivée de [¹⁴C]-sofosbuvir a été absorbée et largement distribuée dans les tissus (p. ex. tube digestif, système lymphatique, système excrétoire) chez des rats mâles et des rates gestantes, non gestantes et post-partum après un dose orale unique. La radioactivité dérivée du médicament a été transférée au placenta des femelles, a été retrouvée dans le liquide amniotique et a été absorbée par les fœtus. Les niveaux de substance reliée au médicament dans le sang fœtal et dans le cerveau des fœtus étaient plus élevés que ceux observés chez les mères. Les niveaux de radioactivité dérivée du médicament étaient quantifiables dans le lait recueilli chez les femelles post-partum (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**). Des niveaux de radioactivité dérivée du médicament ont été transférés chez les petits allaités et étaient détectables dans le foie et dans le contenu gastro-intestinal et stomacal.

Métabolisme

Le métabolisme du sofosbuvir, y compris les voies métaboliques d'élimination et d'activation, a été caractérisé in vitro (dans le plasma, le sang, divers extraits hépatiques, des cellules et des préparations enzymatiques) et dans le cadre d'une étude PC de bilan massique humain.

Le sofosbuvir est métabolisé de façon importante dans le foie pour former l'analogue du nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique l'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 pas être rephosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC in vitro.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir à des hommes en bonne santé (n=7), 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 pour les poids moléculaires), respectivement.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir à des hommes en bonne santé (n=7), la récupération totale moyenne de la dose était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans l'urine, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans l'urine était du GS-331007 (78 %) alors que 3,5 % était du sofosbuvir. La clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. Conformément à l'élimination importante du GS-331007 dans l'urine, des changements cliniquement significatifs dans la PC du GS-331007 ont été observés lors d'une diminution de la fonction rénale. La demi-vie terminale médiane du sofosbuvir et du GS-331007 était de 0,4 et 27 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des sujets infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (stades B et C de la classification de Child-Pugh). Par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale, l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir était 126 % et 143 % supérieure en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave, alors que l'ASC₀₋₂₄ du GS-331007 était 18 % et 9 % supérieure, respectivement.

L'analyse pharmacocinétique de la population chez des sujets infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du sofosbuvir et du GS-331007. Il n'y a donc pas lieu de procéder à un ajustement de la dose de sofosbuvir en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale légère ($DFGe \geq 50$ et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée ($DFGe \geq 30$ et < 50 mL/min/1,73 m²), grave ($DFGe < 30$ mL/min/1,73 m²) et chez des sujets au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale ($DFGe > 80$ mL/min/1,73 m²), l' ASC_{inf} du sofosbuvir était 61 %, 107 % et 171 % supérieure en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave, alors que l' ASC_{inf} du GS-331007 était 55 %, 88 % et 451 % supérieure, respectivement. Chez les sujets au stade d'IRT, l' ASC_{inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, comparativement à supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse. L' ASC_{inf} du GS-331007 chez les sujets au stade d'IRT ayant reçu du SOVALDI 1 heure avant ou 1 heure après l'hémodialyse était supérieure d'au moins 10 fois et 20 fois, respectivement, par rapport aux sujets avec fonction rénale normale.

Une hémodialyse est nécessaire à l'élimination du GS-331007 (53 % de taux d'extraction) chez les sujets au stade d'IRT. Une hémodialyse de 4 heures élimine environ 18 % de la dose administrée. Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'innocuité du SOVALDI n'a pas été établie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou au stade d'IRT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-médicament

Des études in vitro ont indiqué que le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des isoenzymes des CYP humains CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8 et CYP2D6 ou UGT1A1. Le sofosbuvir a provoqué une induction faible ou inexistante des enzymes du CYP. Le sofosbuvir et le GS-331007 ont été métabolisés de façon minimale par la FMO, l'UGT ou le CYP. Le sofosbuvir et le GS-331007 ont montré une inhibition faible ou inexistante des Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et BSEP. Le GS-331007 a montré une inhibition faible ou inexistante des transporteurs rénaux OAT1, OAT3, OCT2 et MATE1. Le sofosbuvir est un substrat pour les Pgp et BCRP, mais pas pour les OCT1, OATP1B1 ou OATP1B3. Le GS-331007 n'est pas un substrat pour les Pgp, BCRP ou les transporteurs rénaux OAT1, OAT3, OCT2 et MATE1.

Sur la base de ces données, il est peu probable que le sofosbuvir et ses métabolites provoquent des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par le biais du CYP humain ou des transporteurs de médicaments. Il est peu probable que le sofosbuvir et ses métabolites soient affectés par des interactions médicamenteuses médiées par des enzymes. Le fait que le sofosbuvir soit un substrat de la Pgp et de la BCRP suggère qu'il pourrait être susceptible à de faibles changements PC pouvant survenir lors d'interactions médicamenteuses provoquées par des transporteurs de la Pgp et/ou de la BCRP. Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'effet des médicaments pouvant affecter le sofosbuvir et le GS-331007 ou être affectés par ces derniers lors d'une administration concomitante (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

Le sofosbuvir présente une activité anti-VHC contre tous les génotypes. Lors d'essais sur les réplicons du VHC, les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir par rapport aux réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4a, et aux réplicons chimériques 1b codant la NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a étaient comprises entre 0,014 et 0,11 µM. La valeur médiane de la CE₅₀ du sofosbuvir par rapport aux réplicons chimériques codant les séquences de la NS5B provenant d'isolats cliniques était de 0,062 µM pour le génotype 1a (plage de 0,029 à 0,128 µM; N=67), de 0,102 µM pour le génotype 1b (plage de 0,045 à 0,170 µM; N=29), de 0,029 µM pour le génotype 2 (plage de 0,014 à 0,081 µM; N=15) et de 0,081 µM pour le génotype 3a (plage de 0,024 à 0,181 µM; N=106). Lors d'essais sur les virus infectieux, les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir par rapport aux génotypes 1a et 2a étaient de 0,03 et 0,02 µM, respectivement. La présence de 40 % de sérum humain n'a eu aucun effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir. L'évaluation du sofosbuvir en association avec l'interféron alpha et la ribavirine n'a démontré aucun effet antagoniste sur la réduction des taux d'ARN du VHC dans les cellules des réplicons.

Puisqu'il y a une homologie à 65 % de la polymérase NS5B du VHC dans tous les génotypes du VHC, et puisque le GS-461203 se fixe à une zone hautement conservée de l'ApAd, le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de la NS5B du VHC possédant une barrière élevée à la résistance. Lors d'un essai biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité de la polymérase de la NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a du VHC avec une valeur de la CI₅₀ se situant entre 0,7 et 2,6 µM. Le GS-461203 n'est pas un inhibiteur des polymérases de l'ADN et de l'ARN humains ni un inhibiteur de la polymérase de l'ARN mitochondrial.

Résistance

En culture cellulaire

Les réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite envers le sofosbuvir ont été sélectionnés en culture cellulaire pour plusieurs génotypes, notamment 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La sensibilité réduite envers le sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B dans tous les génotypes des réplicons examinés. La mutagenèse dirigée sur le site de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes conférait une sensibilité réduite de 2 à 18 fois envers le sofosbuvir et réduisait la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Lors d'essais biochimiques, la polymérase de la NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a démontré une sensibilité réduite envers le GS-461203 par rapport aux types sauvages respectifs.

Lors d'essais cliniques

Dans une analyse groupée menée sur 991 sujets traités au SOVALDI lors d'essais de phase III (NEUTRINO, FISSION, POSITRON et FUSION), 226 sujets se sont qualifiés pour une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique ou d'une interruption précoce du médicament à l'étude et d'un ARN du VHC > 1 000 UI/mL. Les séquences après le début de l'étude de la NS5B étaient disponibles pour 225 des 226 sujets, avec des données sur le séquençage en profondeur (limite de l'essai de 1 %) provenant de 221 de ces sujets. La substitution S282T conférant une résistance associée au sofosbuvir n'a été observée chez aucun de ces sujets lors du séquençage en profondeur ou de la population. Aucune autre substitution dans la NS5B n'a été associée à la résistance au sofosbuvir lors du séquençage en

profondeur et des analyses phénotypiques. La substitution S282T dans la NS5B a été observée chez un seul sujet recevant une monothérapie au SOVALDI dans le cadre d'un essai de phase II. Ce sujet avait une S282T <1 % au début de l'étude et a développé une S282T (> 99 %) 4 semaines post-traitement, ce qui a fait varier la CE50 du sofosbuvir de 14 fois et a réduit la capacité de réplication virale. La substitution S282T est revenue à l'état sauvage au cours des 8 semaines suivantes et n'était plus détectable par un séquençage en profondeur 12 semaines post-traitement.

Effet des polymorphismes de base du VHC sur le résultat du traitement

Les séquences initiales de la NS5B ont été obtenues pour 1 292 sujets lors d'essais de phase III au moyen d'un séquençage de la population et la substitution S282T n'a été observée chez aucun sujet dont la séquence était disponible durant l'étude. Dans une analyse évaluant l'effet des polymorphismes de base sur le résultat du traitement, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre la présence des variantes de la NS5B du VHC au début et le résultat du traitement.

Résistance croisée

Les réplicons du VHC exprimant la substitution S282T conférant une résistance associée au sofosbuvir étaient totalement sensibles aux autres classes d'agents anti-VHC et étaient 3 à 10 fois plus sensibles à la ribavirine que les réplicons de type sauvage. Le sofosbuvir est demeuré actif contre les substitutions L159F et L320F dans la NS5B associées à la résistance à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Le sofosbuvir était entièrement actif contre les substitutions associées à la résistance à d'autres antiviraux à action directe avec différents modes d'actions, comme l'inhibiteur non nucléosidique de la NS5B, les inhibiteurs de la protéase de la NS3 et les inhibiteurs de la NS5A.

Cytotoxicité

Le sofosbuvir a montré une cytotoxicité faible ou inexistante dans les lignées cellulaires dérivées du foie, de la prostate, des tissus lymphoïdes ou conjonctifs ou des cellules humaines primaires isolées à partir du foie, des cellules lymphoïdes en circulation ou de la moelle osseuse.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité à doses répétées

Sofosbuvir ou GS-9851, un mélange diastéréomérique 1:1 du sofosbuvir et de son stéréoisomère a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études de la toxicité à dosage répété un maximum de 13 semaines sur des souris, 26 semaines sur des rats, et 39 semaines sur des chiens. Les organes cibles principaux identifiés ont été les systèmes cardiovasculaire, hépatobiliaire, gastrointestinal (GI) et hématopoïétique (érythroïde). Lors d'études de la toxicité avec le GS-9851 menées sur 7 jours, un mélange diastéréomérique 1:1 de sofosbuvir et de son stéréoisomère, des doses de 2 000 mg/kg/jour chez les rats et de 1 500 mg/kg/jour chez les chiens ont entraîné, entre autres, une augmentation des sécrétions de mucus dans l'estomac, une déplétion de glycogène et une augmentation de l'ALT, de l'AST et de la bilirubine, en plus d'occasionner des anomalies histopathologiques hépatiques chez les chiens et des effets indésirables sur le cœur chez les rats (ex. : dégénérescence multifocale des fibres du myocarde) et les chiens (ex. : augmentation des intervalles QT/QTc). En général, les taux d'exposition lors des études de la toxicité portant sur 7 jours à la dose nuisible étaient au moins 28 fois (en fonction de l'ASC du GS-331007) supérieurs à l'exposition humaine à une dose de 400 mg de sofosbuvir. Aucune anomalie au niveau du foie et du cœur n'a été observée au cours d'études à plus long terme avec le GS-9851 ou le sofosbuvir. Lors d'études de la toxicité chronique chez des rats (26 semaines) et des chiens (39

semaines), des signes cliniques GI minimes (ex. : fèces molles et vomissements) et une légère diminution (environ 10 %) des indices érythrocytaires moyens ont été observés, à titre non limitatif, principalement dans le groupe de chiens à dose élevée. Un chien mâle moribond avec hémorragie intestinale fit l'objet d'euthanasie. Le rapport au sofosbuvir n'a pas été déterminé.

Génotoxicité et cancérogénicité

En association avec de la ribavirine et/ou du peginterféron alfa : La ribavirine s'est avérée génotoxique dans plusieurs essais in vitro et in vivo. La ribavirine ne s'est pas avérée oncogène dans une étude de 6 mois sur des souris transgéniques p53+/- ou dans une étude de 2 ans de cancérogénicité chez des rats. Consultez la monographie de la ribavirine.

Le sofosbuvir, lorsqu'administré en tant que mélange diastéréomérique GS-9851, n'était pas génotoxique dans un test de mutagénicité bactérienne, dans un test in vitro d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain et dans des tests in vivo des micronoyaux chez la souris.

Des études sur la cancérogénicité du sofosbuvir chez les souris et les rats sont en cours.

Toxicité reproductive et développementale

En association avec de la ribavirine et/ou du peginterféron alfa : Lors d'études de fertilité chez des animaux mâles, la ribavirine a induit une toxicité testiculaire réversible; alors que le peginterféron alfa peut diminuer la fertilité des femelles. Consultez la monographie de la ribavirine et du peginterféron alfa pour de plus amples renseignements.

Le sofosbuvir n'a eu aucun effet sur la viabilité embryofœtale ou la fertilité lors d'une évaluation chez des rats. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin dans des études de toxicité développementale avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a eu aucun effet indésirable sur le comportement, la reproduction ou le développement de la descendance dans l'étude du développement pré- et post-natal chez le rat. À la dose maximale testée, l'exposition au métabolite prédominant en circulation GS-331007 était environ 8 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

La fertilité était normale chez la descendance de rates exposées quotidiennement depuis avant la naissance (in utero) jusqu'au 20e jour d'allaitement à des niveaux d'exposition quotidienne au GS-331007 (ASC) environ 12 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sofia MJ, Bao D, Chang W, Du J, Nagarathnam D, Rachakonda S, Reddy PG, Ross BS, Wang P, Zhang HR, Bansal S, Espiritu C, Keilman M, Lam AM, Steuer HM, Niu C, Otto MJ, Furman PA. Discovery of a β -D-20-Deoxy-20-r-fluoro-20- β -C-methyluridine Nucleotide Prodrug (PSI-7977) for the Treatment of Hepatitis C Virus. *J. Med. Chem.* 2010;53:7202-7218
2. Lam AM, Murakami E, Espiritu C, Steuer HM, Niu C, Keilman M, Bao H, Zennou V, Bourne N, Julander JG, Morrey JD, Smee DF, Frick DN, Heck JA, Wang P, Nagarathnam D, Ross BS, Sofia MJ, Otto MJ, Furman PA. PSI-7851, a Pronucleotide of β -D-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methyluridine Monophosphate, Is a Potent and Pan-Genotype Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54(8):3187-3196.
3. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hindes RG, Berrey MM. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013;368:34-44.
4. Ma H, Jiang WR, Robledo N, Leveque V, Ali S, Jaime TL, Masjedizadeh M, Smith DB, Cammack N, Klumpp K, Symons J. Characterization of the Metabolic Activation of Hepatitis C Virus Nucleoside Inhibitor β -D-2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine (PSI-6130) and Identification of a Novel Active 5'-Triphosphate Species. *J. Biol. Chem.* 2007;282(41):29812-29820.
5. Dusheiko G, Burney T. Hepatitis C treatment: interferon free or interferon free?. *The Lancet.* 2013;381(9883):2063-5.
6. Jacobson IM, Gordon SC, Kow dley KV, Yoshida EM, Torres MR, Sulkowski MS, Shiffman ml, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1867-77.
7. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Torres MR, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kow dley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 2013 May 16;368(20):1878-87.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU
CONSOUMMATEUR**

Pr^{SOVALDI}MC

Comprimés (sofosbuvir)

Le présent feuillet constitue la partie III de la monographie de produit en trois parties publiée lorsque la mise en marché du SOVALDI a été approuvée au Canada et s'adresse plus particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant SOVALDI. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

sublimée et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylène glycol/macrogol, du talc et de l'oxyde de fer jaune.

Forme posologique :

SOVALDI est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 400 mg de sofosbuvir comme ingrédient actif. Les comprimés de SOVALDI sont en forme de capsule recouverte d'une pellicule de couleur jaune et portent les inscriptions « GSI » sur une face, et « 7977 » sur l'autre. Chaque flacon contient 28 comprimés, un déshydratant (gel de silice) ainsi qu'un tampon de polyester et est muni d'une fermeture de sécurité à l'épreuve des enfants.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

SOVALDI est utilisé en association avec de la ribavirine ou du PEG-Interféron et de la ribavirine pour traiter une infection chronique au virus de l'hépatite C (infection de longue durée) de tous les génotypes chez les adultes. Les personnes atteintes d'une hépatite C ont le virus dans leur sang et dans leur foie. L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI sont inconnues chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'action du médicament :

Il a été démontré que SOVALDI en association avec d'autres médicaments peut guérir une infection chronique au virus de l'hépatite C chez la plupart des patients. Guérir signifie que le virus du VHC est éliminé de votre sang (demeure présent à un taux indétectable) lorsqu'un test est effectué 3 mois après la fin de tous les traitements.

SOVALDI est un type de médicament appelé inhibiteur de polymérase. Il agit en bloquant une étape spécifique de la réplication du virus VHC. Au cours de cette étape spécifique, le virus VHC copie son matériel génétique afin de créer de nouvelles particules virales. Les inhibiteurs des polymérases comme SOVALDI empêchent le virus VHC de créer une copie complète de son matériel génétique. Lorsque SOVALDI est utilisé en association avec d'autres médicaments, plusieurs étapes du processus de réplication peuvent être bloquées. Ceci empêche les particules virales de se reproduire, ce qui permet au corps d'éliminer le virus de votre sang.

Contre-indications :

Ne prenez pas de SOVALDI et de ribavirine si :

- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. Voir « Mises en garde et précautions »
- lorsqu'il est utilisé avec de la ribavirine ou du peginterféron alfa et de la ribavirine, SOVALDI ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui peuvent le devenir ou aux hommes dont les partenaires sexuelles sont enceintes ou peuvent le devenir.
- vous êtes allergique au sofosbuvir ou à tout autre ingrédient de ce produit (voir « **Ingrédients non médicamenteux importants** »).

Ingrédient médicamenteux :

Sofosbuvir

Ingrédients non médicamenteux importants :

Mannitol, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien, ou votre infirmier AVANT d'utiliser SOVALDI dans les cas suivants :

- vous êtes atteint de problèmes au foie autres qu'une infection au virus de l'hépatite C
- vous êtes atteint d'une hépatite B ou du VIH
- vous êtes atteint d'une néphropathie grave
- vous souffrez d'un autre trouble de santé
- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir
- vous allaitez. On ignore si SOVALDI peut passer dans le lait maternel. Il est recommandé de ne pas allaiter pendant que vous prenez SOVALDI.
- vous prenez certains médicaments, énumérés plus loin sous la rubrique « Médicaments qui peuvent interagir avec SOVALDI » (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Grossesse

SOVALDI doit être utilisé avec de la ribavirine ou du peginterféron et de la ribavirine. La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et la mort du fœtus. Il convient de prendre toutes les mesures possibles pour éviter une grossesse. Cela signifie que :

- votre partenaire ou vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez SOVALDI dans le cadre d'un traitement associé ou dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement à la ribavirine.
- si votre partenaire ou vous tombez enceinte durant cette période, vous devez communiquer avec votre médecin.
- vous devez lire le feuillet d'information de la ribavirine pour obtenir de plus amples renseignements sur la grossesse.

Contraception

Les partenaires féminins et masculins doivent utiliser 2 méthodes contraceptives pendant la durée totale du traitement et pendant 6 mois après la fin d'un traitement associé avec SOVALDI.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec SOVALDI comprennent entre autres :

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments avec ou sans prescription, les plantes médicinales, vitamines et suppléments naturels. D'autres médicaments peuvent affecter l'efficacité du SOVALDI.

Informez particulièrement votre professionnel de la santé si vous prenez ce qui suit :

- carbamazépine (Tegretol®)
- modafinil (Alertec®)
- oxcarbazépine (Trileptal®)
- phénytoïne (Dilantin®)
- phénobarbital
- rifabutine (Mycobutin®)
- rifampine (Rifadin®, Rifater®, Rofact®)
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou un produit à base de millepertuis

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé et votre pharmacien lorsqu'on vous prescrit un nouveau médicament.

USAGE INDIQUÉ DU MÉDICAMENT

Posologie habituelle pour adultes :

SOVALDI ne doit pas être utilisé seul. Votre professionnel de la santé vous indiquera les autres médicaments à prendre avec SOVALDI.

Prenez 1 comprimé (400 mg) une fois par jour avec ou sans aliments.

SOVALDI se prend pendant 12 ou 16 semaines. Votre professionnel de la santé vous indiquera la durée exacte du traitement au SOVALDI.

N'arrêtez pas de prendre SOVALDI avant d'avoir parlé à votre professionnel de la santé. Si vous avez des raisons de croire que vous devez cesser de prendre du SOVALDI, parlez d'abord à votre professionnel de la santé.

SOVALDI est uniquement efficace lorsqu'il est administré en association avec d'autres antiviraux. Vous n'aurez peut-être pas besoin de prendre l'interféron ou vous pourrez peut-être réduire la durée du traitement à l'interféron. Votre médecin va déterminer les autres médicaments à utiliser avec SOVALDI.

Surdosage :

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Il est important de n'omettre aucune dose de SOVALDI.

- **Si vous oubliez une dose** de SOVALDI, vous devez prendre le comprimé le plus tôt possible. Puis prenez la dose suivante au moment prévu.
- **S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose**, attendez et prenez la dose suivante au moment prévu initialement. Ne doublez pas la dose (deux doses rapprochées).

Si vous êtes malade (vomissez) **moins de 2 heures** après avoir pris du SOVALDI, prenez un autre comprimé. Si vous vomissez **plus de 2 heures** après avoir pris du SOVALDI, ne prenez pas d'autre comprimé et prenez la dose suivante au moment prévu initialement.

Ne doublez pas la dose si vous en omettez une.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents du SOVALDI en association avec de la ribavirine comprennent entre autres :

- fatigue
- faible taux de globules rouges
- céphalées (maux de têtes)
- difficulté à dormir
- nausées
- dépression
- irritabilité

Les effets secondaires les plus fréquents du SOVALDI en association avec du peginterféron alfa et de la ribavirine comprennent entre autres :

- fatigue
- faible taux de globules rouges
- faible taux de globules blancs
- céphalées (maux de têtes)
- difficulté à dormir
- nausées
- dépression
- éruptions cutanées
- irritabilité

Lorsque SOVALDI est utilisé en association avec du PEG-Interféron et de la ribavirine, les effets suivants sont observés :

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes / Effet*	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent Effet : faibles taux de globules rouges (anémie) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Céphalées (maux de tête) • Essoufflement • Étourdissements • Teint pâle 		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes / Effet*	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Effet : faibles taux de globules blancs (neutropénie) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Nombre accru d'infections 		✓	
Effet : faibles taux de plaquettes (thrombocytopenie) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Ecchymoses et tendance accrue aux saignements 		✓	

*Ces effets secondaires sont fréquemment associés à un traitement au peginterféron alfa et à la ribavirine.

Informez votre professionnel de la santé des effets secondaires qui vous préoccupent ou qui persistent.
Tous les effets secondaires du SOVALDI ne sont pas indiqués ici.
Pour de plus amples renseignements, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Cette liste n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant un traitement au SOVALDI, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Conservez SOVALDI entre 15 – 30 °C (59 – 86 °F).
Conservez SOVALDI dans son contenant original.
N'utilisez pas SOVALDI si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.
Tenez SOVALDI et tous les médicaments hors de portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789 ou
 - par la poste à l'adresse suivante :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Le présent document, ainsi que la monographie de produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, se trouvent sur le site : www.gilead.ca
ou on peut en faire la demande auprès du promoteur, Gilead Sciences Canada, Inc., en composant le 1 866 207-4267

Le présent feuillet a été préparé par Gilead Sciences, Inc.

Dernière révision : 12 décembre 2013

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3

SOVALDI est une marque de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Les autres marques mentionnées dans ce feuillet sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs.

©2013 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés



e162880-GS-000