

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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

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

**Tableau 1 : Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi**

Population de patients*	Traitement	Durée
Patients atteints d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirine Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa (voir rubrique 4.4)	24 semaines
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	Sovaldi + ribavirine	12 semaines <sup>b</sup>
Patients atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirine	24 semaines
Patients atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	Sovaldi + ribavirine	Jusqu'à la transplantation hépatique <sup>c</sup>

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

*a. L'association de Sovaldi, de la ribavirine et du peginterféron alfa n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités (voir rubrique 4.4).*

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

*c. Voir le paragraphe « Populations particulières de patients – Patients en attente d'une transplantation hépatique » ci-dessous.*

Lorsque la ribavirine est utilisée en association avec Sovaldi, sa dose est calculée en fonction du poids ( $< 75 \text{ kg} = 1\,000 \text{ mg}$  et  $\geq 75 \text{ kg} = 1\,200 \text{ mg}$ ) et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.

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

#### *Modification de la dose*

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

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

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Le tableau 2 donne les recommandations relatives à la

modification de la dose et à l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

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

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

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

#### *Arrêt de l'administration*

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

#### Populations particulières de patients

##### *Personnes âgées*

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

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Patients en attente de transplantation hépatique*

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Mode d'administration*

Le comprimé pelliculé est à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé en raison du goût amer du principe actif. Le comprimé doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

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

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

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

##### Généralités

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

##### Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités

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

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

##### Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6

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

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

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

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

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

##### Utilisation concomitante avec la ribavirine pendant la grossesse

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leur partenaire de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement, tel que recommandé dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

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

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (comme la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la carbamazépine et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi. Ce type de médicaments ne doit donc pas être utilisé avec Sovaldi (voir rubrique 4.5).

#### Insuffisance rénale

La sécurité de Sovaldi n'a pas été évaluée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ( $\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) ou une IRT nécessitant une hémodialyse. De plus, la dose appropriée n'a pas été établie. Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine ( $\text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ ) (voir également la rubrique 5.2).

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

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

#### Population pédiatrique

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

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

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

Le sofosbuvir est un substrat du transporteur de médicaments P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*), alors que le GS-331007 ne l'est pas. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine et la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi ; ils ne doivent donc pas être administrés avec Sovaldi (voir rubrique 4.4). La co-administration de Sovaldi et de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir sans augmenter celle du GS-331007. Par conséquent, Sovaldi peut être co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP, et ne devraient donc pas augmenter l'exposition aux médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

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

#### Autres interactions

Les informations sur les interactions médicamenteuses de Sovaldi avec les médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques (GLSM) était dans les limites « ↔ », en

dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'équivalence prédéterminées). Ce tableau n'est pas exhaustif.

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

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
<b>ANALEPTIQUES</b>		
Modafinil	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	La co-administration de Sovaldi avec le modafinil devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	La co-administration de Sovaldi avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée. Sovaldi ne doit pas être utilisé avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
<b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>		
Rifabutine Rifampicine Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	La co-administration de Sovaldi avec la rifabutine ou la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée. Sovaldi ne doit pas être utilisé avec la rifampicine, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
<b>PRODUITS DE PHYTOTHERAPIE</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Sovaldi ne doit pas être utilisé avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
<b>AGENTS ANTI-VHC : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VHC</b>		
Bocéprévir (BOC) Télaprévir (TPV)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ou BOC)	Il n'existe pas de données d'interactions médicamenteuses concernant la co-administration de Sovaldi et de bocéprévir ou de télaprévir.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
<b>ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES</b>		
Méthadone <sup>f</sup> (Traitement d'entretien par méthadone [30-130 mg/jour])	<p><i>R-méthadone</i>  <math>\leftrightarrow C_{\max} 0,99 (0,85-1,16)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 1,01 (0,85-1,21)</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min} 0,94 (0,77-1,14)</math></p> <p><i>S-méthadone</i>  <math>\leftrightarrow C_{\max} 0,95 (0,79-1,13)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 0,95 (0,77-1,17)</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min} 0,95 (0,74-1,22)</math></p> <p><i>Sofosbuvir</i>  <math>\downarrow C_{\max} 0,95^c (0,68-1,33)</math>  <math>\uparrow ASC 1,30^c (1,00-1,69)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p> <p><i>GS-331007</i>  <math>\downarrow C_{\max} 0,73^c (0,65-0,83)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 1,04^c (0,89-1,22)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de méthadone, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine <sup>e</sup> (600 mg dose unique)	<p><i>Ciclosporine</i>  <math>\leftrightarrow C_{\max} 1,06 (0,94-1,18)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 0,98 (0,85-1,14)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p> <p><i>Sofosbuvir</i>  <math>\uparrow C_{\max} 2,54 (1,87-3,45)</math>  <math>\uparrow ASC 4,53 (3,26-6,30)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p> <p><i>GS-331007</i>  <math>\downarrow C_{\max} 0,60 (0,53-0,69)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 1,04 (0,90-1,20)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de ciclosporine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tacrolimus <sup>e</sup> (5 mg dose unique)	<p><i>Tacrolimus</i>  <math>\downarrow C_{\max} 0,73 (0,59-0,90)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 1,09 (0,84-1,40)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p> <p><i>Sofosbuvir</i>  <math>\downarrow C_{\max} 0,97 (0,65-1,43)</math>  <math>\uparrow ASC 1,13 (0,81-1,57)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p> <p><i>GS-331007</i>  <math>\leftrightarrow C_{\max} 0,97 (0,83-1,14)</math>  <math>\leftrightarrow ASC 1,00 (0,87-1,13)</math>  <math>C_{\min} (ND/SO)</math></p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de tacrolimus, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>		
Éfavirenz <sup>f</sup> (600 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	<i>Éfavirenz</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,85-1,06) ↔ ASC 0,96 (0,91-1,03) ↔ C <sub>min</sub> 0,96 (0,93-0,98)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C <sub>min</sub> (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'éfavirenz, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Emtricitabine <sup>f</sup> (200 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	<i>Emtricitabine</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,05) ↔ C <sub>min</sub> 1,04 (0,98-1,11)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C <sub>min</sub> (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'emtricitabine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Fumarate de ténofovir disoproxil <sup>f</sup> (300 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	<i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,25 (1,08-1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91-1,05) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,91-1,07)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) C <sub>min</sub> (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de fumarate de ténofovir disoproxil, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. <b>Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
Rilpivirine <sup>f</sup> (25 mg une fois par jour)	<i>Rilpivirine</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,97-1,15) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,94-1,04)  <i>Sofosbuvir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,21 (0,90-1,62) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,27) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,01 (0,97-1,04) C <sub>min</sub> (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de rilpivirine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH</b>		
Darunavir boosté par le ritonavir <sup>f</sup> (800/100 mg une fois par jour)	<i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,94-1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,86 (0,78-0,96)  <i>Sofosbuvir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30) C <sub>min</sub> (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de darunavir (boosté par le ritonavir), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE</b>		
Raltégravir <sup>f</sup> (400 mg deux fois par jour)	<i>Raltégravir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81-1,12)  <i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99-1,20) ↔ ASC 1,03 (0,97-1,08) C <sub>min</sub> (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de raltégravir, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Norgestimate/éthinylestradiol	<i>Norelgestromine</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,93-1,22) ↔ ASC 1,05 (0,92-1,20) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>Norgestrel</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99-1,41) ↔ ASC 1,19 (0,98-1,44) C <sub>min</sub> (ND/SO)  <i>Éthinylestradiol</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,96-1,36) ↔ ASC 1,08 (0,93-1,25) C <sub>min</sub> (ND/SO)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de norgestimate/éthinylestradiol, aucune adaptation posologique du norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.

ND/SO = non disponible/sans objet

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

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique. De ce fait, le sofosbuvir ne doit pas être co-administrés avec des inducteurs connus de la P-gp.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients. Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine (voir rubrique 4.4). Les femmes en âge de procréer et/ou leur partenaire de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement, tel que recommandé dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

##### Grossesse

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

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

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

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

#### Allaitement

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

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

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

#### Fertilité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au cours du traitement par le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi attendu du traitement par ribavirine et peginterféron alfa, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

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

La proportion de sujets ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'effets indésirables était de 1,4 % pour les sujets ayant reçu le placebo, 0,5 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, 0 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines, 11,1 % pour les sujets ayant reçu peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines et 2,4 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine pendant 12 semaines.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

**Tableau 4 : Effets indésirables observés sous sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine**

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

a. SOF = sofosbuvir ; b. RBV = ribavirine ; c. PEG = peginterféron alfa.

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

##### *Co-infection VIH/VHC*

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

##### *Patients en attente de transplantation hépatique*

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### **4.9 Surdosage**

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

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

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe ; Code ATC : non encore attribué

##### Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réPLICATION du virus. Le sofosbuvir est la pro-drogue d'un nucléotide qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Dans un test biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité polymérase de la NS5B recombinante de VHC de génotypes 1b, 2a, 3a et 4a avec une concentration inhibitrice à 50 % ( $IC_{50}$ ) allant de 0,7 à 2,6  $\mu$ M. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est pas un inhibiteur des ADN- et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

##### Activité antivirale

Dans les tests sur réplicon de VHC, les valeurs de concentration efficace ( $CE_{50}$ ) du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4a étaient de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 et 0,04  $\mu$ M, respectivement, et les valeurs de  $CE_{50}$  du sofosbuvir contre des réplicons chimériques 1b codant pour la polymérase NS5B de génotype 2b, 5a ou 6a, allaient de 0,014 à 0,015  $\mu$ M. La  $CE_{50}$  moyenne ( $\pm$  ET) du sofosbuvir contre les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B provenant d'isolats cliniques était de  $0,068 \pm 0,024 \mu$ M pour le génotype 1a ( $n = 67$ ),  $0,11 \pm 0,029 \mu$ M pour le génotype 1b ( $n = 29$ ),  $0,035 \pm 0,018 \mu$ M pour le génotype 2 ( $n = 15$ ) et  $0,085 \pm 0,034 \mu$ M pour le génotype 3a ( $n = 106$ ). Dans ces tests, l'activité antivirale *in vitro* du sofosbuvir vis-à-vis des génotypes moins fréquents 4, 5 et 6 a été similaire à celle observée pour les génotypes 1, 2 et 3.

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

##### Résistance

###### *Dans les cultures cellulaires*

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

### *Dans les études cliniques*

Dans une analyse cumulée de 991 sujets qui avaient reçu le sofosbuvir dans les études de phase 3, 226 sujets ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'un échec virologique ou d'un arrêt prématuré du traitement à l'étude et parce qu'ils avaient un taux d'ARN viral > 1 000 UI/mL. Les séquences de NS5B postérieures à l'inclusion étaient disponibles pour 225 des 226 sujets, avec des données de séquençage par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1 %) pour 221 de ces sujets. La substitution de résistance associée au sofosbuvir, S282T, n'a été détectée chez aucun de ces sujets par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) ou séquençage de population. La substitution S282T dans la NS5B a été détectée chez un seul sujet recevant Sovaldi en monothérapie dans une étude de phase 2. À l'inclusion, < 1 % du VHC de ce sujet portait la mutation S282T et, 4 semaines post-traitement, 99 % de ses virus portaient la mutation S282T, ce qui a entraîné une modification de la CE<sub>50</sub> d'un facteur 13,5 et réduit la capacité de réPLICATION virale. Dans les 8 semaines qui ont suivi, la substitution S282T a disparu au profit du type sauvage et n'était plus détectable par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) 12 semaines post-traitement.

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

### Effet des polymorphismes initiaux du VHC sur la réponse au traitement

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

### Résistance croisée

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

### Efficacité et sécurité clinique

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

Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère

principal pour déterminer le taux de guérisons du VHC dans toutes les études, définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

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

##### *Sujets naïfs de tout traitement - NEUTRINO (étude 110)*

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

L'âge médian des sujets traités (n = 327) était de 54 ans (limites : 19-70) ; 64 % des sujets étaient de sexe masculin ; 79 % étaient Blancs, 17 % Noirs, 14 % Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m<sup>2</sup> (limites : 18-56 kg/m<sup>2</sup>) ; 78 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log<sub>10</sub> UI/mL à l'inclusion ; 17 % avaient une cirrhose ; 89 % étaient infectés par un VHC de génotype 1 et 11 % par un VHC de génotype 4, 5 ou 6. Le tableau 5 présente les taux de réponse pour le groupe sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine.

**Tableau 5 : Taux de réponse : étude NEUTRINO**

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

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

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

Les taux de réponse pour une sélection de sous-groupes sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes : étude NEUTRINO**

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

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

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

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

##### *Adultes naïfs de tout traitement - FISSION (étude 1231)*

FISSION était une étude randomisée, en ouvert, contre traitement actif, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine *versus* un traitement de 24 semaines par peginterféron

alfa 2a plus ribavirine chez des sujets naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. La dose de ribavirine utilisée dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000-1 200 mg/jour), alors que dans le groupe peginterféron alfa 2a + ribavirine elle était de 800 mg/jour quel que soit le poids. Les sujets ont été randomisés en deux groupes égaux (1/1), avec stratification par critère de cirrhose (présence *versus* absence), génotype du VHC (2 *versus* 3) et taux d'ARN du VHC à l'inclusion (< 6 log<sub>10</sub> UI/mL *versus* ≥ 6 log<sub>10</sub> UI/mL). Les sujets avec une infection à VHC de génotype 2 ou 3 étaient recrutés dans un rapport de 1/3 environ.

L'âge médian des sujets traités (n = 499) était de 50 ans (limites : 19-77) ; 66 % des sujets étaient de sexe masculin ; 87 % étaient Blancs, 3 % Noirs, 14 % Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m<sup>2</sup> (limites : 17-52 kg/m<sup>2</sup>) ; 57 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log<sub>10</sub> UI/mL à l'inclusion ; 20 % avaient une cirrhose ; 72 % étaient infectés par un VHC de génotype 3. Le tableau 7 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine.

**Tableau 7 : Taux de réponse : étude FISSION**

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

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

b. Pour les rechutes, le dénominateur 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 RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

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

Les taux de réponse chez les sujets atteints de cirrhose à l'inclusion sont présentés, par génotype du VHC, dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Taux de RVS12 par classification de cirrhose et de génotype : étude FISSION**

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

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

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

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

L'âge médian des sujets traités (n = 278) était de 54 ans (limites : 21-75) ; 54 % des sujets étaient de sexe masculin ; 91 % étaient Blancs, 5 % étaient Noirs, 11 % étaient Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m<sup>2</sup> (limites : 18-53 kg/m<sup>2</sup>) ; 70 %

avaient un taux d'ARN du VHC  $> 6 \log_{10}$  UI/mL à l'inclusion ; 16 % avaient une cirrhose ; 49 % étaient infectés par un VHC de génotype 3. Les proportions de sujets qui étaient intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron étaient respectivement de 9 %, 44 % et 47 %. La plupart des sujets n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHC (81,3 %). Le tableau 9 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et placebo.

**Tableau 9 : Taux de réponse : étude POSITRON**

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

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

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

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

Le tableau 10 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du statut par rapport à l'interféron.

**Tableau 10 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude POSITRON**

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

#### *Adultes préalablement traités - FUSION (étude 108)*

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

L'âge médian des sujets traités ( $n = 201$ ) était de 56 ans (limites : 24-70) ; 70 % des sujets étaient de sexe masculin ; 87 % étaient Blancs, 3 % Noirs, 9 % Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de  $29 \text{ kg/m}^2$  (limites : 19-44  $\text{kg/m}^2$ ) ; 73 % avaient un taux d'ARN du VHC  $> 6 \log_{10}$  UI/mL à l'inclusion ; 34 % avaient une cirrhose ; 63 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 75 % avaient rechuté. Le tableau 11 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 16 semaines.

**Tableau 11 : Taux de réponse : étude FUSION**

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

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

b. Pour les rechutes, le dénominateur 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 RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 12 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du type de réponse à un précédent traitement anti-VHC.

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

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

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

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

L'âge médian des sujets traités (n = 419) était de 51 ans (limites : 19-74) ; 60 % des sujets étaient de sexe masculin ; l'indice de masse corporelle médian était de 25 kg/m<sup>2</sup> (limites : 17-44 kg/m<sup>2</sup>) ; le taux moyen d'ARN du VHC était de 6,4 log<sub>10</sub> UI/mL à l'inclusion ; 21 % avaient une cirrhose ; 78 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 65 % avaient rechuté. Le tableau 13 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 24 semaines.

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

**Tableau 13 : Taux de réponse : étude VALENCE**

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

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

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

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

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

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

#### *Concordance entre la RVS12 et la RVS24*

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

#### Efficacité et sécurité clinique dans les populations particulières

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

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

Le tableau 15 présente les taux de réponse par génotype et exposition à un précédent traitement anti-VHC.

**Tableau 15 : Taux de réponse : étude PHOTON-1**

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

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

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

Le tableau 16 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique.

**Tableau 16 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude PHOTON-1**

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

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

#### *Patients en attente de transplantation hépatique – Étude 2025*

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

**Tableau 17 : Réponse virologique post-transplantation chez les sujets présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation hépatique**

	<b>Semaine 12 post- transplantation (RVpT)<sup>b</sup></b>
Réponse virologique chez les sujets évaluables <sup>a</sup>	23/37 (62 %)

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

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

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

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

Les tableaux suivants (tableaux 18 à 21) présentent les données issues des études de phase 2 et 3 en fonction des schémas thérapeutiques de manière à aider les cliniciens à déterminer le traitement le plus adapté à chaque patient.

**Tableau 18 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 1**

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement <sup>a</sup> (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	90 % (262/292)
		Génotype 1a	92 % (206/225)
		Génotype 1b	83 % (55/66)
		Absence de cirrhose	93 % (253/273)
		Cirrhose	80 % (43/54)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global	76 % (87/114)
		Génotype 1a	82 % (74/90)
		Génotype 1b	54 % (13/24)
		Absence de cirrhose	77 % (84/109)
		Cirrhose	60 % (3/5)
Naïfs de tout traitement (QUANTUM <sup>b</sup> et 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 semaines	Global <sup>c</sup>	65 % (104/159)
		Génotype 1a <sup>c</sup>	69 % (84/121)
		Génotype 1b <sup>c</sup>	53 % (20/38)
		Absence de cirrhose <sup>c</sup>	68 % (100/148)
		Cirrhose <sup>c</sup>	36 % (4/11)

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

a. L'association du sofosbuvir, du peginterféron alfa et de la ribavirine n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités. Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine, fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS.

c. Données récapitulatives issues des deux études.

**Tableau 19 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 2**

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

<b>Population de patients (numéro/nom de l'étude)</b>	<b>Traitement/Durée</b>	<b>Sous-groupe</b>	<b>Taux de RVS12 % (n/N)</b>
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	89 % (31/35)
		Absence de cirrhose	92 % (24/26)
		Cirrhose	78 % (7/9)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	88 % (23/26)
		Absence de cirrhose	88 % (22/25)
		Cirrhose	100 % (1/1)
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global <sup>a</sup>	93 % (14/15)
		Absence de cirrhose <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		Cirrhose <sup>a</sup>	100 % (2/2)
Naïfs de tout traitement (ELECTRON <sup>b</sup> et PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global <sup>c</sup>	96 % (25/26)
Préalablement traités (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	96 % (22/23)
		Absence de cirrhose	100 % (9/9)
		Cirrhose	93 % (13/14)

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

a. Ces données sont préliminaires.

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

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

**Tableau 20 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 3**

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

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

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

a. Ces données sont préliminaires.

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

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

**Tableau 21 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 4, 5 et 6**

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

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

#### *Population pédiatrique*

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

#### Absorption

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

#### *Effets de la prise de nourriture*

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

#### Distribution

Le sofosbuvir n'est pas un substrat des transporteurs hépatiques, dont le polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou 1B3. Bien qu'il fasse l'objet d'une sécrétion tubulaire active, le GS-331007 n'est pas un substrat ni un inhibiteur des transporteurs rénaux, dont le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ou 3, le transporteur de cations organiques (OCT) de type 2, la MRP2, la P-gp, la BCRP et la MATE1.

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines (données *ex vivo*) est d'environ 85 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité (<sup>14</sup>C) sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

#### Biotransformation

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analoge de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein*) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1, ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

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

#### Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir la récupération totale moyenne de la dose était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans les urines, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007 avec une grande proportion excrétée de manière active. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 étaient de 0,4 et 27 heures, respectivement.

#### Linéarité/non-linéarité

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

#### Pharmacocinétique chez les populations particulières

##### *Sexe et race*

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

##### *Personnes âgées*

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

##### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et chez des sujets au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les sujets à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC<sub>0-inf</sub> du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'ASC<sub>0-inf</sub> du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les sujets en

IRT, comparativement aux sujets à fonction rénale normale, l'ASC<sub>0-inf</sub> du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, vs supérieure de 60 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse. L'ASC<sub>0-inf</sub> du GS-331007 chez les sujets au stade d'IRT n'a pas pu être déterminée de façon fiable. Néanmoins, les données indiquent que l'exposition au GS-331007 était augmentée d'au moins 10 et 20 fois chez les sujets au stade d'IRT par rapport aux sujets avec fonction rénale normale quand Sovaldi a été administré, respectivement, une heure avant ou une heure après l'hémodialyse.

L'hémodialyse peut éliminer efficacement (ratio d'extraction de 53 %) le principal métabolite circulant (c'est-à-dire le GS-331007). Une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé environ 18 % de la dose administrée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi de Sovaldi n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou IRT (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des sujets infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (scores de CPT B et C). Par rapport aux sujets à fonction hépatique normale, l'ASC<sub>0-24</sub> du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC<sub>0-24</sub> du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse par pharmacocinétique des populations chez les sujets infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Aucun ajustement de la dose de sofosbuvir n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

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

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicologie en administration répétée menées chez le rat et le chien, des doses élevées du mélange diastéréo-isomérique 1:1 ont eu des effets hépatiques (chien), cardiaques (rats), et gastro-intestinaux (chien). L'exposition au sofosbuvir dans les études menées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase. Cependant, l'exposition au métabolite principal, le GS-331007, à la dose induisant une toxicité était 29 fois (rat) et 123 fois (chien) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de toxicité chronique à des expositions 9 fois (rat) et 27 fois (chien) supérieures à l'exposition clinique.

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

Les études de cancérogenèse menées chez la souris et le rat n'ont pas révélé de potentiel cancérogène du sofosbuvir lorsqu'il était administré à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez la souris et 750 mg/kg/jour chez le rat. Dans ces études, l'exposition au GS-331007 était jusqu'à 30 fois (souris) et 15 fois (rat) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

Le sofosbuvir ne s'est pas montré tératogène chez le rat et le lapin, et n'a pas eu d'effet sur la viabilité embryofœtale, ni sur la fertilité chez le rat. Aucun effet sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture n'a été rapporté chez le rat. Dans les études menées chez le lapin,

l'exposition au sofosbuvir était 9 fois supérieure à l'exposition clinique attendue. Dans les études menées chez le rat, les expositions au principal métabolite humain étaient 8 à 28 fois supérieures à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé nu

Mannitol (E421)  
Cellulose micro-cristalline (E460(i))  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Enrobage

Alcool polyvinyle (E1203)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

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

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

EU/1/13/894/001  
EU/1/13/894/002

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

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## ANNEXE II

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

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

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

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

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

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

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

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

- Plan de gestion des risques (PGR)**

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés  
sofosbuvir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sovaldi [Emballage extérieur uniquement]

**B. NOTICE**

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

### **Sovaldi 400 mg comprimés pelliculés sofosbuvir**

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

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

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

**Que contient cette notice ?**

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

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

Sovaldi a pour principe actif le sofosbuvir, qui est administré pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C chez l'adulte (18 ans et plus).

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

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

- la ribavirine, ou
- le peginterféron alfa plus la ribavirine

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

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

**Ne prenez jamais Sovaldi**

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

**→ Si cela vous concerne, prévenez immédiatement votre médecin.**

## Avertissements et précautions

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

- avez des problèmes hépatiques autres que ceux liés à l'hépatite C, p. ex. si vous êtes en attente d'une greffe du foie ;
- avez une hépatite B car il se peut que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement ;
- souffrez de problèmes rénaux. Informez votre médecin ou pharmacien si vous avez de graves problèmes aux reins ou si vous êtes sous dialyse rénale car les effets de Sovaldi chez les patients atteints de problèmes rénaux graves n'ont pas été totalement étudiés.

## Analyses de sang

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

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

## Enfants et adolescents

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

## Autres médicaments et Sovaldi

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

En particulier, ne prenez pas Sovaldi si vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :

- Rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
- Millepertuis (*Hypericum perforatum* ; un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
- Carbamazépine et phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives).

Ils peuvent en effet rendre Sovaldi moins efficace.

En cas de doute, demandez à votre médecin ou pharmacien.

## Grossesse et contraception

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

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

## Allaitement

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

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Pendant la prise de Sovaldi avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C, des patients ont fait état de fatigue, sensations vertigineuses, vision floue et diminution de l'attention. Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

### **3. Comment prendre Sovaldi**

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

#### **Dose recommandée**

La dose recommandée est d'**un comprimé une fois par jour**, avec de la nourriture. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez prendre Sovaldi.

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

Sovaldi doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments contre l'hépatite C.

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

#### **Si vous avez pris plus de Sovaldi que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Sovaldi**

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

Si vous oubliez de prendre une dose :

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

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

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

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

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

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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

### **Effets indésirables très fréquents**

(peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

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

*Les analyses de sang peuvent également révéler les anomalies suivantes :*

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

### **Effets indésirables fréquents**

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

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

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

### **Déclaration des effets indésirables**

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

## **5. Comment conserver Sovaldi**

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Sovaldi

- **Le principe actif est** le sofosbuvir. Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir.

- **Les autres composants sont :**

*Comprimé nu :*

Mannitol, cellulose micro-cristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

*Enrobage :*

Alcool polyvinyle, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune.

### Qu'est-ce que Sovaldi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont en forme de capsule, de couleur jaune, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, « 7977 ».

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

Les présentations suivantes sont disponibles : boîtes en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés et 84 comprimés pelliculés (3 flacons de 28). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

### Fabricant

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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