

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PR**SOVALDI<sup>MD</sup>

sofosbuvir

Comprimés à 400 mg pour administration orale

Agent antiviral

Gilead Sciences Canada, Inc.  
Mississauga, ON L5N 7K2

[www.gilead.ca](http://www.gilead.ca)

Date d'approbation initiale :  
13 décembre 2013

Date de révision :  
21 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247196

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet	
------------	--

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (moins de 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (plus de 65 ans).....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants (moins de 18 ans).....	12
7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus).....	12
7.1.5 Autres.....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 3 %) .....	15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	18
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>18</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	18
9.3	Interactions médicament-comportement.....	19
9.4	Interactions médicament-médicament.....	19
9.5	Interactions médicament-aliment.....	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	24
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie .....	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>29</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>29</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>		<b>30</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>30</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>30</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	30
14.2	Résultats de l'étude.....	40
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>49</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>50</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>53</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

SOVALDI est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 1, 2, 3 ou 4 dans le cadre d'une association de traitements antiviraux.

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

- SOVALDI ne doit pas être administré en monothérapie (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- Le traitement et la durée dépendent du génotype viral et de la population de patients (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- La réponse au traitement varie selon des facteurs initiaux de l'hôte et des facteurs viraux.

#### **Patients en attente d'une transplantation hépatique**

L'efficacité de l'association SOVALDI + ribavirine (RBV) a été établie chez les patients souffrant d'une infection par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 en attente d'une transplantation hépatique atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) répondant aux critères de Milan (voir les sections **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

#### **Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)**

L'efficacité de l'association SOVALDI + RBV a été établie chez les patients avec une HCC infectés par le VHC de génotype 1 n'ayant jamais reçu de traitement, et chez les patients avec une HCC infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 quels que soient leurs traitements antérieurs. Aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant préalablement suivi un traitement ni pour les patients infectés par le VHC de génotype 4 (voir les sections **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

##### **1.1 Enfants (moins de 18 ans)**

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de SOVALDI dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**); par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

##### **1.2 Personnes âgées (plus de 65 ans)**

Les études cliniques portant sur SOVALDI et impliquant des patients âgés de 65 ans et plus présentaient des taux de réponse semblables à ceux observés chez les sujets plus jeunes dans les différents groupes de traitement. En général, l'utilisation de SOVALDI chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de problèmes d'anémie, d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, d'affections concomitantes ou d'autres pharmacothérapies (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

SOVALDI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

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

L'utilisation de SOVALDI en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine ou avec la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir et chez les hommes dont la conjointe est enceinte ou peut le devenir, en raison des risques d'anomalies congénitales et de mort fœtale associés à la ribavirine (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières**).

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- **Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)**

Le dépistage de l'infection au VHB présente ou antérieure doit être effectué avant le début du traitement par SOVALDI. Des cas de réactivation du VHB, y compris certains entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, ont été signalés pendant et (ou) après le traitement du VHC avec des antiviraux d'action directe (AAD) chez les patients co-infectés par le VHB (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B**).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

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

#### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

La dose recommandée de SOVALDI est un comprimé de 400 mg, administré par voie orale, une fois par jour avec ou sans aliments (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique**).

La dose recommandée et la durée du traitement par SOVALDI dans une thérapie associée sont présentées au Tableau 1.

**Tableau 1 Dose recommandée et durée du traitement<sup>a</sup> par SOVALDI dans une thérapie associée administrée à des patients mono-infectés par le VHC et des patients co-infectés par le VIH-1**

	Durée	Posologie de SOVALDI (par jour)	Posologie du peginterféron alfa	Posologie de la ribavirine (par jour)
Patients atteints d'une HCC de génotype 1 ou 4	12 semaines	400 mg	Consultez la MP du peginterféron alfa	Consultez la MP contenant des renseignements sur la ribavirine
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	12 semaines		s.o.	< 75 kg = 1 000 mg <sup>b</sup>
Patients atteints d'une HCC de génotype 3	24 semaines			≥ 75 kg = 1 200 mg <sup>b</sup>

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

- La durée du traitement est fixe et n'est pas basée sur les taux d'ARN du VHC des sujets (c.-à-d. aucune thérapie basée sur l'absence de réponse).
- La dose quotidienne de ribavirine est administrée par voie orale en deux doses divisées, avec aliments.

L'administration de SOVALDI en association avec la ribavirine pendant 24 semaines peut être considérée comme une option thérapeutique pour les patients n'ayant jamais reçu de traitement et les patients non cirrhotiques atteints d'HCC ayant déjà suivi un traitement et porteurs d'une infection de génotype 1 qui ne sont pas admissibles pour recevoir un traitement à base d'interféron (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**). La décision de traitement doit être basée sur une évaluation des avantages et risques potentiels pour chaque patient.

### **Modification posologique**

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

### **Génotypes 1 et 4**

Si un patient a une réaction indésirable grave potentiellement imputable au peginterféron alfa et (ou) à la ribavirine, il convient de réduire la dose de peginterféron alfa et (ou) de ribavirine en conséquence ou de cesser le traitement au besoin. S'il est nécessaire de cesser le traitement, il faut également cesser le traitement par SOVALDI (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement**). Consultez la monographie du peginterféron alfa et de la ribavirine pour de plus amples renseignements sur la façon de réduire la dose de peginterféron alfa et (ou) de ribavirine et (ou) cesser le traitement.

### **Génotypes 2 et 3**

Si un patient a une réaction indésirable grave potentiellement imputable à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou de cesser le traitement, au besoin, jusqu'à l'apaisement de l'effet indésirable ou de la diminution de sa gravité. S'il est nécessaire de cesser le traitement, il faut également cesser le traitement par SOVALDI (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement**). Le Tableau 2

présente des lignes directrices sur les modifications posologiques et l'interruption du traitement, en fonction de la concentration d'hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

**Tableau 2 Lignes directrices concernant la modification posologique de la ribavirine administrée en association avec SOVALDI**

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

- La dose quotidienne de ribavirine est administrée par voie orale en deux doses divisées, avec aliments.
- Dès que la ribavirine est interrompue en raison d'une anomalie biochimique ou d'une manifestation clinique, il est possible de tenter de réadministrer la ribavirine à raison de 600 mg par jour et d'augmenter par la suite la dose à 800 mg par jour. Toutefois, il n'est pas recommandé d'augmenter la ribavirine à la dose initialement attribuée (1 000 mg à 1 200 mg par jour).

### **Interruption du traitement**

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

### **Populations particulières**

#### **Enfants (moins de 18 ans)**

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

#### **Personnes âgées (plus de 65 ans)**

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients gériatriques (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de SOVALDI chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh) [voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**]. L'innocuité et l'efficacité de SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée. Consultez les renseignements thérapeutiques du peginterféron alfa pour connaître les contre-indications en cas de décompensation hépatique.

#### **Insuffisance rénale**

Aucune adaptation posologique de SOVALDI n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'innocuité et l'efficacité de SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire

estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRT) requérant une hémodialyse (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Consultez les renseignements thérapeutiques de la ribavirine pour les patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min.

### **Patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire en attente d'une transplantation hépatique**

Le traitement associant SOVALDI (400 mg) et la ribavirine administrée en fonction du poids des patients (< 75 kg = 1 000 mg ou ≥ 75 kg = 1 200 mg) est recommandé pendant un maximum de 48 semaines ou jusqu'au moment de la transplantation hépatique, selon la première de ces deux éventualités, pour éviter une réinfection au VHC post-transplantation (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

#### **4.5 Dose oubliée**

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

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

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

## **5 SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 400 mg de sofosbuvir	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, mannitol et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol/macrogol et talc.

SOVALDI est offert sous forme de comprimés pour une administration orale.

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

### Généralités

SOVALDI ne doit pas être administré en monothérapie et doit uniquement être utilisé en association avec peginterféron alfa + ribavirine ou avec de la ribavirine pour le traitement d'une infection à l'hépatite C. Par conséquent, les monographies de ces agents doivent être consultées avant d'entreprendre un traitement avec SOVALDI. La substitution S282T dans la NS5B, associée à la résistance au sofosbuvir, a été détectée chez un patient ayant reçu une monothérapie de SOVALDI (voir la section 15 **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

Si l'administration de peginterféron alfa/ribavirine ou de ribavirine utilisés en association avec SOVALDI est interrompue de façon permanente, l'administration de SOVALDI doit également être interrompue (voir la section 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Administration avec de puissants inducteurs de la P-gp**

Les puissants inducteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) dans l'intestin (p. ex., rifampine, millepertuis) peuvent significativement diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique de SOVALDI et une possible perte de réponse virologique. La rifampine et le millepertuis ne doivent pas être utilisés avec SOVALDI (voir la section 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Coadministration avec des produits apparentés**

SOVALDI ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits médicamenteux contenant du sofosbuvir (p. ex., HARVONI<sup>MD</sup>, EPCLUSA<sup>MD</sup>, VOSEVI<sup>MD</sup>).

## Cardiovasculaire

### **Risque de bradycardie symptomatique grave en cas de coadministration avec de l'amiodarone et un autre antiviral à action directe anti-VHC**

Des cas de bradycardie symptomatique post-commercialisation et des cas nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque ont été signalés lorsque l'amiodarone est administrée de façon concomitante avec SOVALDI en association avec un agent expérimental (inhibiteur NS5A) ou le siméprévir. Un cas d'arrêt cardiaque mortel a été signalé chez un patient sous amiodarone coadministrée avec un schéma de traitement contenant du sofosbuvir (HARVONI<sup>MD</sup> [lédipasvir/sofosbuvir]). Une bradycardie est généralement survenue entre quelques heures et quelques jours, mais des cas ont été observés jusqu'à 2 semaines après le début du traitement anti-VHC. Les patients prenant également des bêtabloquants ou présentant des comorbidités cardiaques sous-jacentes et (ou) une maladie hépatique avancée courent un risque accru de bradycardie symptomatique en cas de coadministration avec de l'amiodarone. La bradycardie disparaît généralement après l'arrêt du traitement anti-VHC. Le mécanisme de cet effet est inconnu.

L'administration concomitante de l'amiodarone avec SOVALDI en association avec un autre AAD n'est pas recommandée. Chez les patients prenant de l'amiodarone et sans options thérapeutiques de rechange viables et qui recevront SOVALDI et un autre AAD de façon concomitante :

- Ils doivent être informés du risque de bradycardie symptomatique.
- Il est recommandé de procéder à une surveillance de la fonction cardiaque en milieu hospitalier dans les 48 premières heures, suivie par une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance quotidiennes du rythme cardiaque durant les 2 premières semaines de traitement.

Les patients sous SOVALDI en association avec un autre AAD et devant commencer un traitement par amiodarone en l'absence d'options thérapeutiques de rechange viables doivent faire l'objet de la même surveillance cardiaque que celle décrite ci-dessus.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, les patients qui interrompent la prise d'amiodarone juste avant le début du traitement avec SOVALDI en association avec un autre AAD doivent faire l'objet de la même surveillance cardiaque que celle décrite ci-dessus.

Les patients qui développent des signes ou des symptômes de bradycardie doivent consulter immédiatement un médecin pour une évaluation. Les symptômes peuvent comprendre : quasi-évanouissement ou évanouissement, étourdissements ou vertiges, malaise, faiblesse, fatigue excessive, essoufflement, douleurs thoraciques, confusion ou troubles de la mémoire (voir les sections **8 EFFETS INDÉSIRABLES**, **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## Hépatique/biliaire/pancréatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de SOVALDI chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh) [voir les sections **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**].

L'innocuité et l'efficacité de SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

L'élimination du VHC peut conduire à une réplication du VHB accrue chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB. Les patients co-infectés doivent être surveillés avec les signes cliniques et biologiques (p. ex., Ag HBs, anti-HBc, l'ADN du VHB, les taux d'aminotransférase sérique et de bilirubine) pour les poussées d'hépatite ou une réactivation du VHB pendant et après le traitement de manière cliniquement appropriée (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du VHB**).

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer pendant le traitement avec SOVALDI, il peut s'avérer nécessaire de procéder à une surveillance de certains paramètres de laboratoire et (ou) de certains médicaments concomitants. Pour les directives, voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres formes d'interactions**.

## **Potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B**

Des cas de réactivation du VHB, y compris certains entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, ont été signalés chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB qui recevaient ou avaient terminé un traitement avec des AAD. Pour réduire le risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par le VHB, un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement du VHC. Les patients ayant une sérologie positive (Ag HBs positif) et ceux ayant une preuve sérologique d'une infection par le VHB résolue (c'est-à-dire, Ag HBs négatif et anti-HBc positif) devront être surveillés et traités selon les recommandations actuelles de pratique clinique pour gérer le risque de réactivation du VHB (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**).

## **Rénal**

Aucune adaptation posologique de SOVALDI n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'innocuité et l'efficacité de SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'IRT requérant une hémodialyse (voir les sections **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant un traitement par SOVALDI, puisqu'il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de SOVALDI chez les femmes enceintes. SOVALDI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels pour le fœtus. Il faut aviser les patientes d'informer immédiatement leur professionnel de la santé en cas de grossesse.

Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé avec le sofosbuvir chez les rats et les lapins aux doses maximales testées. Chez le rat et le lapin, l'exposition au métabolite prédominant en circulation GS-331007 à la dose maximale a été environ 10 fois et 28 fois

supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et (ou) la mort du fœtus exposé et des effets tératogéniques et (ou) embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Il convient de prendre toutes les mesures possibles pour éviter une grossesse chez les patientes et les conjointes des patients (voir la section **2 CONTRE-INDICATIONS**). Un traitement à base de ribavirine ne doit pas être mis en route avant qu'un test de grossesse avec un résultat négatif ait été obtenu juste avant que ne soit entrepris le traitement.

Lorsque SOVALDI est utilisé en association avec de la ribavirine ou du peginterféron alfa et de la ribavirine, les femmes en âge de procréer et leurs conjoints doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement. Des tests de grossesse mensuels de routine doivent être effectués pendant cette période. Consultez la monographie du produit contenant des renseignements sur la ribavirine pour obtenir d'autres directives.

### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si le sofosbuvir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu; par conséquent, il faut interrompre l'allaitement avant un traitement par SOVALDI.

L'excrétion de sofosbuvir dans le lait a fait l'objet d'une étude sur des rats femelles post-partum, après une dose orale unique. Les rapports de concentration lait:plasma chez les rats femelles étaient 0,1, 1 heure après la dose et 0,8, 24 heures après la dose. Le métabolite principal en circulation GS-331007 était la composante principale observée dans le lait maternel de rates. Consultez également la monographie de produit contenant des renseignements sur la ribavirine.

### **7.1.3 Enfants (moins de 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de SOVALDI dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus)**

Les études cliniques portant sur SOVALDI ont inclus 99 sujets (90 sujets ont reçu SOVALDI) âgés de 65 ans et plus. Les taux de réponse observés chez les sujets âgés de 65 ans et plus étaient semblables à ceux observés chez les sujets plus jeunes dans les différents groupes de traitement. En général, l'utilisation de SOVALDI chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de problèmes d'anémie, d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, d'affections concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

### **7.1.5 Autres**

#### **Patients avec une HCC de génotype 5 ou 6**

Il existe peu de données quant à l'utilisation de SOVALDI chez les patients avec une HCC de génotype 5 ou 6. Sept patients atteints du génotype 5 (n = 1) ou du génotype 6 (n = 6) ont

été intégrés à l'essai clinique NEUTRINO. Après 12 semaines de traitement à SOVALDI en concomitance avec du peginterféron alfa/ribavirine, l'ensemble des 7 patients ont obtenu RVS12.

### **Co-infection par le VHC et le VHB**

L'innocuité et l'efficacité du SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB. La réactivation du VHB a été signalée pendant et après le traitement avec des AAD chez les patients co-infectés par le VHB qui ne recevaient pas de traitement pour l'infection par le VHB (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Potentiel de réactivation du VHB**).

### **Patients en post-transplantation hépatique**

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'évaluation de l'innocuité du SOVALDI se fonde sur les données regroupées d'essais cliniques de phase III (contrôlés et non contrôlés) menés sur 650 sujets qui ont reçu une thérapie associée de SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines, 250 sujets qui ont reçu une thérapie associée de SOVALDI + ribavirine pendant 24 semaines, 327 sujets qui ont reçu une thérapie associée de SOVALDI + peginterféron (PEG) alfa + ribavirine pendant 12 semaines, 243 sujets qui ont reçu une thérapie associée de peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines et 71 sujets qui ont reçu un placebo (PBO) pendant 12 semaines.

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

Aucun effet indésirable spécifique au SOVALDI n'a été observé. Le Tableau 4 présente les effets indésirables (classes 2 et supérieures) observés lors d'essais cliniques portant sur une thérapie associée incluant SOVALDI chez 3 % ou plus des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. L'effet indésirable le plus fréquent ( $\geq 5$  %) d'une thérapie associée SOVALDI + ribavirine (12 ou 24 semaines de traitement) était la fatigue. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5$  %) d'une thérapie associée SOVALDI + peginterféron alfa + ribavirine étaient la fatigue, l'anémie, la neutropénie, l'insomnie, les céphalées et les nausées.

**Tableau 4 Effets indésirables du médicament imputables au traitement (classes 2 et supérieures) observés chez au moins 3 % des sujets dans tous les groupes de traitement<sup>a,b</sup>**

	<b>PBO (N = 71)</b>	<b>SOVALDI + RBV 12 semaines (N = 650)</b>	<b>SOVALDI + RBV 24 semaines (N = 250)</b>	<b>PEG + RBV 24 semaines (N = 243)</b>	<b>SOVALDI + PEG + RBV 12 semaines (N = 327)</b>
Fatigue	4 (5,6 %)	49 (7,5 %)	13 (5,2 %)	42 (17,3 %)	39 (11,9 %)
Anémie	0	31 (4,8 %)	7 (2,8 %)	14 (5,8 %)	46 (14,1 %)
Insomnie	1 (1,4 %)	19 (2,9 %)	11 (4,4 %)	22 (9,1 %)	20 (6,1 %)
Céphalées	0	22 (3,4 %)	7 (2,8 %)	15 (6,2 %)	26 (8,0 %)
Neutropénie	0	1 (0,2 %)	0	23 (9,5 %)	40 (12,2 %)
Nausées	0	16 (2,5 %)	4 (1,6 %)	10 (4,1 %)	18 (5,5 %)
Irritabilité	0	10 (1,5 %)	3 (1,2 %)	13 (5,3 %)	12 (3,7 %)
Prurit	0	7 (1,1 %)	10 (4,0 %)	8 (3,3 %)	8 (2,4 %)
Dyspnée	0	11 (1,7 %)	5 (2,0 %)	3 (1,2 %)	13 (4,0 %)
Dépression	0	7 (1,1 %)	2 (0,8 %)	17 (7,0 %)	5 (1,5 %)
Symptômes pseudo-grippaux	0	3 (0,5 %)	2 (0,8 %)	11 (4,5 %)	11 (3,4 %)
Diminution de l'appétit	1 (1,4 %)	7 (1,1 %)	1 (0,4 %)	12 (4,9 %)	5 (1,5 %)
Thrombocytopénie	1 (1,4 %)	0	0	19 (7,8 %)	6 (1,8 %)
Myalgie	0	7 (1,1 %)	2 (0,8 %)	9 (3,7 %)	6 (1,8 %)
Éruption cutanée	1 (1,4 %)	3 (0,5 %)	1 (0,4 %)	11 (4,5 %)	7 (2,1 %)
Asthénie	0	3 (0,5 %)	12 (4,8 %)	2 (0,8 %)	3 (0,9 %)

- a. Les fréquences des effets indésirables du médicament se basent sur les événements indésirables des classes 2 et supérieures imputables au traitement, considérés imputables au médicament à l'étude.
- b. De plus, les effets indésirables de faible gravité (classe 1) suivants ont été observés avec une thérapie associée SOVALDI + ribavirine : peau sèche (5 %), rhinopharyngite (4 %).

## Populations particulières

### **Patients co-infectés par le VIH-1**

Le profil d'innocuité de SOVALDI et de la ribavirine chez les sujets co-infectés par le VIH-1 était semblable à celui observé chez les sujets mono-infectés par le VHC, traités avec SOVALDI et de la ribavirine dans le cadre d'essais cliniques de phase III. De plus, des étourdissements (classes 2 à 4) ont été observés chez > 5 % des sujets co-infectés par le VIH-1 (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

## Patients en attente d'une transplantation hépatique

Le profil d'innocuité de SOVALDI et de la ribavirine chez les sujets infectés par le VHC avant la transplantation hépatique était semblable à celui observé chez les sujets traités avec SOVALDI et de la ribavirine dans le cadre d'essais cliniques de phase III (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 3 %)

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

**Tableau 5 Effets indésirables du médicament imputables au traitement (classes 2 et supérieures) observés chez < 3 % des sujets recevant SOVALDI**

Systèmes et appareils de l'organisme	SOVALDI + RBV	SOVALDI + PEG-IFN + RBV
Affections hématologiques et du système lymphatique	Adénopathie, lymphopénie, neutropénie	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	s.o.
Affections cardiaques	Palpitations	s.o.
Affections oculaires	Amaurose fugace, sécheresse oculaire, irritation des yeux, déficience visuelle	Vision trouble
Affections gastro-intestinales	Inconfort abdominal, distension abdominale, douleurs abdominales, douleur abdominale supérieure, inflammation anale, constipation, diarrhée, xérostomie (sécheresse de la bouche), dyspepsie, malaises épigastriques, selles fréquentes, gastrite, reflux gastro-œsophagien, nausées, stomatite, ulcération de la langue, odontalgie, vomissements	Douleurs abdominales, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, stomatite aphteuse, chéillite, constipation, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, glossite, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, douleur thoracique, frissons, sensation anormale, sensation de froid, symptômes pseudo-grippaux, irritabilité, malaise, nodule, œdème périphérique, douleur, pyrexie, xérose	Asthénie, malaise pulmonaire, frissons, sensation anormale, éruption cutanée au point d'injection, réaction au point d'injection, douleur, pyrexie, douleur à la colonne vertébrale
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	Hyperbilirubinémie
Affections du système immunitaire	Sarcoïdose	Cryoglobulinémie
Infections et infestations	Bronchite, infection fongique, infection rénale, rhinopharyngite, herpès buccal, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, varicelle	Folliculite, gastro-entérite virale, ulcère cutané infecté, infection cutanée bactérienne, infection des voies urinaires

<b>Systèmes et appareils de l'organisme</b>	<b>SOVALDI + RBV</b>	<b>SOVALDI + PEG-IFN + RBV</b>
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Excoriation, coup de soleil, plaie	s.o.
Investigations	Augmentation de la glycémie, augmentation du nombre d'éosinophiles, taux d'hémoglobine anormal, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation de la fréquence cardiaque, test de la fonction thyroïdienne anormal, perte de poids	Augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation de l'acide urique dans le sang, taux d'hémoglobine anormal, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux de transaminases, perte de poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hyponatrémie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, douleur au flanc, spasmes musculaires, contractions musculaires, myalgie, douleurs aux extrémités	Arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)	Carcinome basocellulaire	s.o.
Affections du système nerveux	Amnésie, sensation de brûlure, trouble de l'attention, étourdissements, dysgueusie, léthargie, trouble de la mémoire, migraines, compression radiculaire, neuropathie périphérique, parésie, syndrome des jambes sans repos	Agueusie, amnésie, trouble de l'attention, étourdissements, étourdissements posturaux, dysgueusie, perte de conscience, déficience mentale, migraines, céphalées sinusales, tremblements
Affections psychiatriques	Rêves anormaux, agressivité, agitation, anxiété, apathie, état confusionnel, humeur dépressive, dépression, hallucinations, diminution de la libido, augmentation de la libido, changements d'humeur, sautes d'humeur, cauchemars, trouble du sommeil, idées suicidaires, tentative de suicide, pensées anormales	Labilité de l'affect, agitation, anxiété, état confusionnel, dépression, distractibilité, diminution de la libido, sautes d'humeur, nervosité, tachyphrénie
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	s.o.
Affections des organes de reproduction et du sein	s.o.	Douleur pelvienne
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, dyspnée, dyspnée au repos, dyspnée exacerbée, sécheresse nasale, douleur oropharyngée	Toux, sécheresse nasale

Systèmes et appareils de l'organisme	SOVALDI + RBV	SOVALDI + PEG-IFN + RBV
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, astéatose, dermatite, peau sèche, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, onycholyse, réactions de photosensibilité, prurit, prurit généralisé, psoriasis, éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, fissures cutanées	Dermatite, prurit, psoriasis, éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculopapuleuse, urticaire
Affections vasculaires	Hématome, bouffées vasomotrices	Bouffées vasomotrices, hypertension

PEG-IFN = peginterféron

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

##### Anomalies biochimiques

La fréquence des anomalies biochimiques (classes 3 et 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 2 % des sujets dans tous les groupes de traitement est présentée au Tableau 6.

**Tableau 6 Anomalies biochimiques (classes 3 et 4) signalées chez ≥ 2 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement**

Paramètres des anomalies biochimiques	PBO 12 semaines	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12 semaines	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines	Peg-IFN + RBV <sup>b</sup> 24 semaines	SOVALDI + Peg-IFN + RBV <sup>a</sup> 12 semaines
	N = 71	N = 650	N = 250	N = 243	N = 327
Hémoglobine <sup>c</sup> (< 9 g/dL ou changement par rapport au taux initial ≥ 4,5 g/dL)	0	9 %	11 %	10 %	27 %
Neutrophiles (< 0,75 x10 <sup>9</sup> /L)	1 %	< 1 %	0	15 %	20 %
Plaquettes (< 50 x10 <sup>9</sup> /L)	3 %	< 1 %	1 %	7 %	< 1 %
Lymphocytes (< 0,5 x10 <sup>3</sup> /μL)	0	1 %	2 %	11 %	5 %
Globules blancs (< 1,5 x10 <sup>3</sup> /μL)	0	< 1 %	0	5 %	6 %
ALT (> 5 x LSN)	9 %	< 1 %	1 %	4 %	2 %
AST (> 5 x LSN)	14 %	< 1 %	0	2 %	3 %

Paramètres des anomalies biochimiques	PBO 12 semaines	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12 semaines	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines	Peg-IFN + RBV <sup>b</sup> 24 semaines	SOVALDI + Peg-IFN + RBV <sup>a</sup> 12 semaines
	N = 71	N = 650	N = 250	N = 243	N = 327
Lipase (> 3 x LSN)	1 %	2 %	2 %	2 %	< 1 %
Glucose sérique (> 250 mg/dL)	6 %	2 %	1 %	2 %	2 %
Bilirubine totale (> 2,5 x LSN)	0	3 %	3 %	1 %	0

- Les sujets ont reçu une dose de ribavirine calculée en fonction de leur poids (1 000 mg par jour pour les sujets pesant < 75 kg ou 1 200 mg par jour pour les sujets pesant ≥ 75 kg).
- Les sujets ont reçu 800 mg de ribavirine par jour, peu importe leur poids.
- Une anomalie de l'hémoglobine de classe 4 (< 7 g/dL) est survenue chez 1 sujet du groupe de traitement SOVALDI + Peg-IFN + RBV.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les effets indésirables signalés dans les études cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés durant la période post-homologation de SOVALDI. Étant donné que ces effets post-commercialisation sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

### Affections cardiaques

Risque de bradycardie symptomatique grave en cas de coadministration de l'amiodarone avec SOVALDI et un autre AAD anti-VHC (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### Affections de la peau

Syndrome de Stevens-Johnson.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le sofosbuvir est un promédicament nucléotidique. Après l'administration orale de SOVALDI, le sofosbuvir est rapidement transformé en métabolite prédominant en circulation GS-331007 représentant plus de 90 % de l'exposition systémique aux substances liées au médicament, alors que le sofosbuvir d'origine représente environ 4 % des substances liées aux médicaments (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Lors d'études de pharmacologie clinique, le sofosbuvir et le GS-331007 ont fait l'objet d'un suivi à des fins d'analyses pharmacocinétiques.

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

(voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). L'administration concomitante de SOVALDI avec des inhibiteurs de la P-gp et (ou) de la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir, sans augmenter la concentration plasmatique du GS-331007; par conséquent, SOVALDI peut être administré en association avec des inhibiteurs de la P-gp et (ou) de la BCRP.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction entre SOVALDI et les risques individuels liés au comportement n'a été établie.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne constituent pas des inhibiteurs pertinents des responsables du transport des médicaments, y compris la P-gp, la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 ou les enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6 et UGT1A1, et par conséquent, ne devraient pas augmenter les expositions aux médicaments qui sont les substrats de ces transporteurs ou enzymes (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La voie d'activation métabolique intracellulaire du sofosbuvir est médiée par des voies de phosphorylation des nucléotides et des hydrolases ayant généralement une faible affinité et une grande capacité qui risquent peu d'être affectées par des médicaments concomitants (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

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

Les renseignements sur les interactions médicamenteuses de SOVALDI avec des médicaments concomitants potentiels sont résumés au Tableau 7. Les interactions médicamenteuses décrites se fondent sur les interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec SOVALDI. Le tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles (voir les sections **2 CONTRE-INDICATIONS** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**Tableau 7 Interactions médicamenteuses potentiellement significatives<sup>a</sup>**

<b>Classe du médicament concomitant : Nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>b</sup></b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Agents antiarythmiques :</b> amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone et de sofosbuvir inconnu	L'administration concomitante de l'amiodarone avec SOVALDI en association avec un autre antiviral à action directe (AAD) peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Le mécanisme de cet effet est inconnu. L'administration concomitante de l'amiodarone avec SOVALDI en association avec un autre AAD n'est pas recommandée; si l'administration concomitante est requise, une surveillance cardiaque est recommandée (voir les sections <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire</b> et <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché</b> ).
<b>Anticonvulsivants :</b> carbamazépine phénytoïne phénobarbital	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	L'administration concomitante de SOVALDI avec la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique de SOVALDI. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
<b>Antimycobactériens :</b> rifampine rifapentine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	L'administration concomitante de SOVALDI avec de la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique du SOVALDI. L'administration concomitante n'est pas recommandée.  SOVALDI ne doit pas être utilisé avec la rifampine, un inducteur intestinal puissant de la P-gp (voir la section <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Administration avec de puissants inducteurs de la P-gp</b> ).

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

b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution

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

### **Médicaments sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec SOVALDI**

Selon les études sur les interactions médicamenteuses menées avec SOVALDI, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou ne devrait survenir lorsque SOVALDI est utilisé avec les médicaments suivants : cyclosporine, darunavir/ritonavir, emtricitabine, éfavirenz, méthadone, contraceptifs oraux, oxcarbazépine, raltégravir, rifabutine, rilpivirine, tacrolimus (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres formes d'interactions**) ou fumarate de ténofovir disoproxil.

## Autres formes d'interactions

Étant donné que la fonction hépatique peut s'améliorer en raison du traitement de l'infection par le VHC avec des AAD, il est recommandé de surveiller étroitement :

- la mesure du rapport international normalisé (RIN) chez les patients qui prennent des antagonistes de la vitamine K;
- la glycémie chez les patients diabétiques;
- les concentrations médicamenteuses des immunosuppresseurs (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus, des inhibiteurs de la calcineurine) chez les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur;
- les autres paramètres de laboratoire pertinents chez les patients vulnérables et (ou) les autres médicaments concomitants qui sont affectés de façon significative par les variations de la fonction hépatique.

S'il y a lieu, les doses des antagonistes de la vitamine K, des antidiabétiques, des immunosuppresseurs ou des autres médicaments concomitants qui sont affectés de façon significative par les variations de la fonction hépatique doivent être modifiées.

Les effets des médicaments administrés en association sur l'exposition au sofosbuvir et du GS-331007 sont présentés au Tableau 8. Les effets du sofosbuvir sur l'exposition aux médicaments administrés en association sont présentés au Tableau 9.

**Tableau 8 Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation GS-331007 en présence du médicament co-administré<sup>a</sup>**

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres PC du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
					C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Carbamazépine	300 deux fois par jour	400 dose unique	24	sofosbuvir	0,52 (0,43, 0,62)	0,52 (0,46, 0,59)	s.o.
				GS-331007	1,04 (0,97, 1,11)	0,99 (0,94, 1,04)	s.o.
Cyclosporine	600 dose unique	400 dose unique	19	sofosbuvir	2,54 (1,87, 3,45)	4,53 (3,26, 6,30)	s.o.
				GS-331007	0,60 (0,53, 0,69)	1,04 (0,90, 1,20)	s.o.
Darunavir (potentialisé par le ritonavir)	800/100 une fois par jour	400 dose unique	18	sofosbuvir	1,45 (1,10, 1,92)	1,34 (1,12, 1,59)	s.o.
				GS-331007	0,97 (0,90, 1,05)	1,24 (1,18, 1,30)	s.o.

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres PC du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00			
					C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Éfavirenz <sup>b</sup>	600 une fois par jour	400 dose unique	16	sofosbuvir	0,81 (0,60, 1,10)	0,94 (0,76, 1,16)	s.o.
Emtricitabine <sup>b</sup>	200 une fois par jour						
Fumarate de ténofovir disoproxil <sup>c</sup>	300 une fois par jour						
Méthadone	thérapie d'entretien à base de méthadone (30 à 130 par jour)	400 une fois par jour	14	sofosbuvir	0,95 <sup>c</sup> (0,68, 1,33)	1,30 <sup>c</sup> (1,00, 1,69)	s.o.
				GS-331007	0,73 <sup>c</sup> (0,65, 0,83)	1,04 <sup>c</sup> (0,89, 1,22)	s.o.
Raltégravir	400 deux fois par jour	400 dose unique	19	sofosbuvir	0,87 (0,71, 1,08)	0,95 (0,82, 1,09)	s.o.
				GS-331007	1,09 (0,99, 1,20)	1,03 (0,97, 1,08)	s.o.
Rifabutine	300 une fois par jour	400 dose unique	20	sofosbuvir	0,64 (0,53, 0,77)	0,76 (0,63, 0,91)	s.o.
				GS-331007	1,15 (1,03, 1,27)	1,03 (0,95, 1,12)	s.o.
Rifampine	600, une fois par jour	400, dose unique	17	sofosbuvir	0,23 (0,19, 0,29)	0,28 (0,24, 0,32)	s.o.
				GS-331007	1,23 (1,14, 1,34)	0,95 (0,88, 1,03)	s.o.
Rilpivirine	25 une fois par jour	400 dose unique	17	sofosbuvir	1,21 (0,90, 1,62)	1,09 (0,94, 1,27)	s.o.
				GS-331007	1,06 (0,99, 1,14)	1,01 (0,97, 1,04)	s.o.
Tacrolimus	5 dose unique	400 dose unique	16	sofosbuvir	0,97 (0,65, 1,43)	1,13 (0,81, 1,57)	s.o.
				GS-331007	0,97 (0,83, 1,14)	1,00 (0,87, 1,13)	s.o.

s.o. = sans objet/non disponible

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

b. Administré sous forme d'ATRIPLA<sup>MD</sup>.

c. Comparaison fondée sur des données historiques.

Tableau 9

**Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence du sofosbuvir<sup>a</sup>**

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du sofosbuvir (mg)	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres PC du médicament co-administré avec/sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Cyclosporine	600 dose unique	400 dose unique	19	1,06 (0,94, 1,18)	0,98 (0,85, 1,14)	s.o.
Darunavir (potentialisé par le ritonavir)	800/100 une fois par jour	400 dose unique	18	0,97 (0,94, 1,01)	0,97 (0,94, 1,00)	0,86 (0,78, 0,96)
Emtricitabine <sup>b</sup>	200 une fois par jour	400 dose unique	16	0,97 (0,88, 1,07)	0,99 (0,94, 1,05)	1,04 (0,98, 1,11)
Éfavirenz <sup>b</sup>	600 une fois par jour			0,95 (0,85, 1,06)	0,96 (0,91, 1,03)	0,96 (0,93, 0,98)
Fumarate de ténofovir disoproxil <sup>b</sup>	300 une fois par jour			1,25 (1,08, 1,45)	0,98 (0,91, 1,05)	0,99 (0,91, 1,07)
R-Méthadone	Thérapie d'entretien à base de méthadone (30 à 130 mg/jour)	400 une fois par jour	14	0,99 (0,85, 1,16)	1,01 (0,85, 1,21)	0,94 (0,77, 1,14)
S-Méthadone				0,95 (0,79, 1,13)	0,95 (0,77, 1,17)	0,95 (0,74, 1,22)
Éthinyl estradiol	Norgestimate 0,180/0,215/0,250/ éthinyl estradiol 0,025 une fois par jour	400 une fois par jour	15	1,15 (0,97, 1,36)	1,09 (0,94, 1,26)	0,99 (0,80, 1,23)
Norgestrel				1,18 (0,99, 1,41)	1,19 (0,98, 1,45)	1,23 (1,00, 1,51)
Norelgestromine				1,07 (0,94, 1,22)	1,06 (0,92, 1,21)	1,07 (0,89, 1,28)
Raltégravir	400 deux fois par jour	400 dose unique	19	0,57 (0,44, 0,75)	0,73 (0,59, 0,91)	0,95 (0,81, 1,12)
Rilpivirine	25 une fois par jour	400 dose unique	17	1,05 (0,97, 1,15)	1,06 (1,02, 1,09)	0,99 (0,94, 1,04)
Tacrolimus	5 dose unique	400 dose unique	16	0,73 (0,59, 0,90)	1,09 (0,84, 1,40)	s.o.

s.o. = sans objet/non disponible

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

b. Administré sous forme d'ATRIPLA<sup>MD</sup>.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration d'une dose unique de SOVALDI avec un repas standardisé riche en matières grasses a ralenti le taux d'absorption du sofosbuvir, mais n'a pas affecté de manière importante l'ampleur de l'absorption. L'exposition (ASC) au métabolite prédominant en circulation, GS-331007, n'a pas été modifiée (IC à 90 % des rapports des moyennes géométriques (RMG) maintenu entre 80 et 125 %) par un repas riche en matières grasses, et bien qu'il y ait eu une légère diminution de  $C_{max}$  de 24 % avec un repas riche en matières grasses, la diminution n'a pas été considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, SOVALDI peut être administré avec ou sans aliments (voir les sections **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique**).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

Le millepertuis ne doit pas être administré avec SOVALDI.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

### Effet sur l'électrocardiogramme

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

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

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

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

### Pharmacologie de l'innocuité

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

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption :

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir et du métabolite prédominant en circulation, le GS-331007, ont été évaluées sur des sujets adultes en bonne santé et des sujets atteints d'une hépatite C chronique. Après l'administration par voie orale de SOVALDI, le sofosbuvir a été absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale a été observée ~0,5 à 2 heures après l'administration, sans égard à la dose administrée chez des sujets en bonne santé ou infectés par le VHC. La concentration plasmatique maximale du GS-331007 a été observée entre 2 et 4 heures après l'administration de la dose. La biodisponibilité absolue du sofosbuvir n'a pas été spécifiquement évaluée; toutefois, au moins 80 % de la dose administrée ont été absorbés dans la circulation systémique selon la récupération urinaire (mesurée par LC/MS/MS). Selon l'analyse pharmacocinétique de la population chez des sujets infectés par le VHC de génotypes 1 à 6 à qui on a coadministré de la ribavirine (avec ou sans PEG-interféron), l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> à l'état stable de la moyenne géométrique étaient de 969 ng•hr/mL et 479 ng/mL pour le sofosbuvir (N = 838) et de 6 790 ng•hr/mL et 543 ng/mL pour le GS-331007 (N = 1 695), respectivement. Par rapport aux sujets en bonne santé à qui on a administré le sofosbuvir seul (N = 272), l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du sofosbuvir étaient 60 % et 39 % supérieures et l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du GS-331007 étaient 39 % et 50 % inférieures, respectivement chez les sujets infectés par le VHC. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose par rapport à l'intervalle de posologie de 200 mg à 1 200 mg.

#### Effets des aliments

Une étude menée sur 39 sujets en bonne santé a démontré que, par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique de SOVALDI avec un repas standardisé riche en matières grasses ralentissait le taux d'absorption du sofosbuvir (repas riche en matières grasses par rapport à jeun; T<sub>max</sub> prolongé : 1,5 par rapport à 0,5 heure), sans toutefois affecter de manière importante l'ampleur de l'absorption. Lorsqu'évalué pour le GS-331007, un T<sub>max</sub> prolongé (repas riche en matières grasses par rapport au jeûne; 4,00 par rapport à 2,00 heures) et une C<sub>max</sub> légèrement inférieure (repas riche en matières grasses par rapport au jeûne; diminution du rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés [MGMC] de la C<sub>max</sub> de 24 %) ont été observés. L'ASC<sub>0-t fin</sub> et ASC<sub>inf</sub> de GS-331007 n'ont pas été altérés en présence de repas riches en matières grasses. La diminution de la C<sub>max</sub> n'était pas considérée comme cliniquement significative et, par conséquent, SOVALDI peut être administré avec ou sans aliments.

#### Distribution :

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

Une radioactivité dérivée de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir a été absorbée et largement distribuée dans les tissus (p. ex., tube digestif, système lymphatique, système excrétoire) chez des rats mâles et des rates gestantes, non gestantes et post-partum après une dose orale unique. La radioactivité dérivée du médicament a été transférée au placenta des femelles, a été retrouvée dans le liquide amniotique et a été absorbée par les fœtus. Les niveaux de substance reliée au médicament dans le sang fœtal et dans le cerveau des fœtus étaient plus élevés que ceux

observés chez les mères. Les niveaux de radioactivité dérivée du médicament étaient quantifiables dans le lait recueilli chez les femmes post-partum (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **7.1 Populations particulières** et **7.1.2 Allaitement**). Des niveaux de radioactivité dérivée du médicament ont été transférés chez les petits allaités et étaient détectables dans le foie et dans le contenu gastro-intestinal et stomacal.

### **Métabolisme :**

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

Le sofosbuvir est métabolisé de façon importante dans le foie pour former l'analogue du nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique l'hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (de l'anglais *histidine triad nucleotide-binding protein 1*) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut pas être rephosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir à des hommes en bonne santé (n = 7), le sofosbuvir et le GS-331007 représentaient environ 4 % et > 90 % de l'exposition systémique aux composés apparentés (somme des ASC du sofosbuvir et de ses métabolites, corrigée pour les poids moléculaires), respectivement.

### **Élimination :**

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

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants**

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

- **Personnes âgées**

L'analyse pharmacocinétique de population chez des sujets infectés par le VHC a montré que, dans la plage d'âge analysée (19 à 75 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Les études cliniques portant sur SOVALDI ont

inclus 99 sujets (90 sujets ont reçu SOVALDI) âgés de 65 ans et plus. Les taux de réponse observés chez les sujets âgés de plus de 65 ans étaient semblables à ceux observés chez les sujets plus jeunes dans les différents groupes de traitement.

- **Sexe**

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

- **Origine ethnique**

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

- **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des sujets infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (stades B et C de la classification de Child-Pugh). Par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale, l'ASC<sub>0-24</sub> du sofosbuvir était 126 % et 143 % supérieure en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave, alors que l'ASC<sub>0-24</sub> du GS-331007 était 18 % et 9 % supérieure, respectivement. L'analyse pharmacocinétique de population chez des 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. Il n'y a donc pas lieu de procéder à un ajustement de la dose de sofosbuvir en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq 50$  et  $< 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe  $\geq 30$  et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), grave (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 rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (DFGe  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC<sub>inf</sub> du sofosbuvir était 61 %, 107 % et 171 % supérieure en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave, alors que l'ASC<sub>inf</sub> du GS-331007 était 55 %, 88 % et 451 % supérieure, respectivement. Chez les sujets au stade d'IRT, l'ASC<sub>inf</sub> du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, comparativement à supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse. L'ASC<sub>inf</sub> du GS-331007 chez les sujets au stade d'IRT ayant reçu du SOVALDI 1 heure avant ou 1 heure après l'hémodialyse était supérieure d'au moins 10 fois et 20 fois, respectivement, par rapport aux sujets avec fonction rénale normale.

Une hémodialyse est nécessaire à l'élimination du GS-331007 (53 % de taux d'extraction) chez les sujets au stade d'IRT. Une hémodialyse de 4 heures élimine environ 18 % de la dose administrée. Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'innocuité de SOVALDI n'a pas été établie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou au stade d'IRT (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

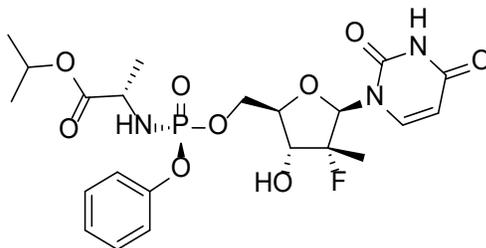
Nom propre : **sofosbuvir**

Nom chimique : (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-méthyltétrahydrofuran-2-yl)méthoxy)(phénoxy)phosphorylamino)propanoate

Formule moléculaire :  $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$

Masse moléculaire : 529,45

Formule de structure :



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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de SOVALDI a été évaluée dans le cadre de cinq essais cliniques de phase III sur un total de 1 724 sujets mono-infectés par le VHC et atteints d'une HCC de génotypes 1 à 6, un essai de phase III sur 223 sujets co-infectés par le VIH-1 souffrant d'une HCC de génotype 1, 2 ou 3 et un essai de phase II sur 61 sujets infectés par le VHC de génotypes 1 à 6 et atteints d'un CHC répondant aux critères de Milan en attente d'une transplantation hépatique. L'un des cinq essais a été mené sur des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement, souffrant d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6 en association avec du peginterféron alfa 2a et de la ribavirine. Les quatre autres essais ont été menés sur des sujets souffrant d'une HCC de génotype 2 ou 3 en association avec de la ribavirine : un sur des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement, un sur des sujets intolérants à l'interféron, non admissibles ou ayant opposé un refus, un sur des sujets qui avaient préalablement été traités avec un régime à base d'interféron et un sur tous les sujets, sans tenir compte des traitements préalables ou de la capacité à prendre de l'interféron. L'essai portant sur des sujets co-infectés par le VIH-1 a été mené en association avec de la ribavirine sur des sujets n'ayant jamais reçu de traitement souffrant d'une HCC de génotype 1 et sur tous les sujets souffrant d'une HCC de génotype 2 ou 3, sans tenir compte des traitements préalables ou de la capacité à prendre de l'interféron. Les sujets de ces essais étaient atteints d'hépatites compensées, notamment la cirrhose. SOVALDI a été administré à raison de 400 mg une fois par jour. La dose de peginterféron (Peg-IFN)

alfa 2a était de 180 microgrammes par semaine et la dose de ribavirine était de 1 000 à 1 200 mg par jour, en fonction du poids, administrée en deux doses divisées lors d'une utilisation en association avec SOVALDI. La durée du traitement était fixe dans chaque essai et n'était pas basée sur les taux d'ARN du VHC des sujets (aucun algorithme basé sur l'absence de réponse).

Les valeurs des taux plasmatiques de l'ARN du VHC ont été mesurées durant les essais cliniques à l'aide du test VHC COBAS TaqMan (version 2.0), pour utilisation avec le système High Pure. L'essai avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI par mL. La réponse virologique soutenue (RVS) était le principal paramètre utilisé pour déterminer le taux de guérison du VHC pour tous les essais, laquelle était définie comme l'ARN du VHC inférieur à 25 UI par mL à 12 semaines après la fin du traitement.

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

### *Patients n'ayant jamais reçu de traitement – NEUTRINO (Étude 110)*

#### Caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

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

Les caractéristiques démographiques des sujets de l'étude NEUTRINO sont présentées au Tableau 10.

**Tableau 10**                      **Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude NEUTRINO**

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique
		Total
NEUTRINO	400 mg/jour de SOVALDI p.o. + 180 µg/semaine de PEG-IFN alfa s.c. + 1 000 ou 1 200 mg/jour de RBV p.o., 12 semaines	<p><b>N = 327</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Hommes – 209 (64 %) Femmes – 118 (36 %)</p> <p><b>Âge : médian (plage)</b> 54 (19 à 70)</p> <p><b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 257 (79) Noirs – 54 (17) Asiatiques – 7 (2) Autres – 8 (2) Inconnus – 1</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 29 kg/m<sup>2</sup> (18 à 56 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log<sub>10</sub> UI/mL – 256 (78)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 54 (17 %)</p>

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique
		Total
		<b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 292 (89) Génotype 4 – 28 (9) Génotype 5 ou 6 – 7 (2)

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

### Adultes n'ayant jamais reçu de traitement – FISSION (Étude 1231)

#### Caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

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

**Tableau 11 Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude FISSION**

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

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique		
		Groupe de traitement	Comparaison	Total
		≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 148 (58) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 50 (20 %) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (1) Génotype 2 – 70 (27) Génotype 3 – 183 (72)	≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 137 (56) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 50 (20 %) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 0 Génotype 2 – 67 (28) Génotype 3 – 176 (72)	≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 285 (57) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 100 (20 %) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (1) Génotype 2 – 137 (27) Génotype 3 – 359 (72)

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

Caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

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

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

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique		
		Groupe de traitement	Groupe de comparaison	Total
<b>POSITRON</b>	<b>400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 à 1 200 mg de RBV p.o. par jour; 12 semaines (groupe de traitement)</b>  <b>Placebo; 12 semaines (groupe de comparaison)</b>	<b>N = 207</b> <b>Sexe : n (%)</b> Hommes 117 (57 %) / Femmes 90 (44 %) <b>Âge : médian (plage)</b> 53 (21 à 75) <b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 188 (91) / Noirs – 9 (4) / Asiatiques – 7 (3) / Autres – 3 (1) <b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (18 à 53 kg/m <sup>2</sup> )	<b>N = 71</b> <b>Sexe : n (%)</b> Hommes 34 (48 %) / Femmes 37 (52 %) <b>Âge : médian (plage)</b> 54 (28 à 67) <b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 66 (93) / Noirs – 4 (6) / Asiatiques – 1 (1) / Autres – 0 <b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (20 à 43 kg/m <sup>2</sup> )	<b>N = 278</b> <b>Sexe : n (%)</b> Hommes 151 (54 %) / Femmes 127 (46 %) <b>Âge : médian (plage)</b> 54 (21 à 75) <b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 254 (91) / Noirs – 13 (5) / Asiatiques – 8 (3) / Autres – 3 (1) <b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (18 à 53 kg/m <sup>2</sup> )

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique		
		Groupe de traitement	Groupe de comparaison	Total
		<b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 140 (68) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 31 (15 %) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 2 – 109 (53) Génotype 3 – 98 (47) <b>Statut par rapport à l'interféron : n (%)</b> Non admissibles – 88 (43) Intolérants – 17 (8) Refus – 102 (49) <b>Traitement préalable contre le VHC : n (%)</b> Non – 170 (82)	<b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 54 (76) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 13 (18 %) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 2 – 34 (48) Génotype 3 – 37 (52) <b>Statut par rapport à l'interféron : n (%)</b> Non admissibles – 33 (47) Intolérants – 8 (11) Refus – 30 (42) <b>Traitement préalable contre le VHC : n (%)</b> Non – 56 (79)	<b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 194 (70) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 44 (16 %) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 2 – 143 (51) Génotype 3 – 135 (49) <b>Statut par rapport à l'interféron : n (%)</b> Non admissibles – 121 (44) Intolérants – 25 (9) Refus – 132 (47) <b>Traitement préalable contre le VHC : n (%)</b> Non – 226 (81)

### Adultes préalablement traités – FUSION (Étude 108)

#### Caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

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

**Tableau 13 Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude FUSION**

Étude	Posologie	Aspect démographique		
		Groupe de traitement 1	Groupe de traitement 2	Total
FUSION	400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour; 12 semaines	<b>N = 103</b> <b>Sexe : n (%)</b> Hommes 73 (71 %) Femmes 30 (29 %) <b>Âge : médian (plage)</b> 56 (30 à 69) <b>Groupes ethniques :</b> Blancs – 88 (85)	<b>N = 98</b> <b>Sexe : n (%)</b> Hommes 67 (68 %) Femmes 31 (31 %) <b>Âge : médian (plage)</b> 55 (24 à 70) <b>Groupes ethniques :</b> Blancs – 86 (88)	<b>N = 201</b> <b>Sexe : n (%)</b> Hommes 140 (70 %) Femmes 61 (30 %) <b>Âge : médian (plage)</b> 56 (24 à 70) <b>Groupes ethniques :</b> Blancs – 174 (87)

Étude	Posologie	Aspect démographique		Total
		Groupe de traitement 1	Groupe de traitement 2	
	(groupe de traitement 1)  400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour; 16 semaines (groupe de traitement 2)	Noirs – 5 (5) Asiatiques – 7 (7) Autres – 3 (3) Inconnus – 0  <b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (19 à 43 kg/m <sup>2</sup> )  <b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 77 (75)  <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 36 (35 %)  <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (3) Génotype 2 – 36 (35) Génotype 3 – 64 (62)  <b>Réponse au traitement préalable contre le VHC : n (%)</b> Rechute – 78 (76)	Noirs – 1 (1) Asiatiques – 5 (5) Autres – 6 (6) Inconnus – 1 (1)  <b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 29 kg/m <sup>2</sup> (20 à 44 kg/m <sup>2</sup> )  <b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 69 (70)  <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 32 (33 %)  <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (3) Génotype 2 – 32 (33) Génotype 3 – 63 (64)  <b>Réponse au traitement préalable contre le VHC : n (%)</b> Rechute – 73 (75)	Noirs – 6 (3) Asiatiques – 12 (6) Autres – 9 (4) Inconnus – 1 (0,5)  <b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 29 kg/m <sup>2</sup> (19 à 44 kg/m <sup>2</sup> )  <b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL – 146 (73)  <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 68 (34 %)  <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 6 (3) Génotype 2 – 68 (34) Génotype 3 – 127 (63)  <b>Réponse au traitement préalable contre le VHC : n (%)</b> Rechute – 151 (75)

### **Adultes n'ayant jamais reçu de traitement et préalablement traités – VALENCE (Étude 133)**

#### Caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

L'essai VALENCE a évalué SOVALDI en association avec de la ribavirine administrée en fonction du poids pour le traitement d'une infection par le VHC de génotype 2 ou 3 chez des sujets n'ayant jamais reçu de traitement ou des sujets qui n'avaient pas obtenu de RVS lors d'un traitement préalable à base d'interféron, y compris des sujets atteints de cirrhose compensée. Le schéma de l'essai initial était une répartition aléatoire dans une proportion de 4 pour 1 à SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines ou un placebo. En se basant sur les données émergentes, l'insu de cet essai a été levée (essai ouvert) et tous les sujets infectés par le VHC de génotype 2 ont continué à prendre le traitement initial prévu et ont reçu la thérapie associée SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines; la durée du traitement SOVALDI + ribavirine chez les sujets infectés par le VHC de génotype 3 a été prolongée à 24 semaines. Onze sujets de génotype 3 avaient déjà complété le traitement SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines au moment de l'amendement.

Tableau 14

**Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude VALENCE**

Étude	Aspect démographique*			
	Génotype 2 SOVALDI + RBV <sup>b</sup> 12 semaines	Génotype 3 SOVALDI + RBV <sup>b</sup> 24 semaines	SOVALDI placebo + RBV placebo <sup>b</sup>	Total
VALENCE	<p><b>N = 73</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Hommes 40 (55) Femmes 33 (45)</p> <p><b>Âge : médian (plage)</b> 60 (28 à 74)</p> <p><b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 65 (89) Noirs – 5 (7) Asiatiques – 1 (1) Non permis – 2 (3)</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 26 kg/m<sup>2</sup> (20 à 35 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Taux initial d'ARN du VHC : médian (plage)</b> 6,7 log<sub>10</sub> UI/mL (4,6 à 7,6)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 10 (14)</p> <p><b>Traitement préalable contre le VHC et statut par rapport à l'interféron : n (%)</b> <i>Sujets ayant préalablement suivi un traitement – 41 (56)</i> Intolérants à l'IFN – 3 (7) Absence de réponse – 10 (24) Rechute/percée – 28 (68) <i>Sujets n'ayant jamais reçu de traitement – 32 (44)</i></p>	<p><b>N = 250</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Hommes 155 (62) Femmes 95 (38)</p> <p><b>Âge : médian (plage)</b> 50 (19 à 69)</p> <p><b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 236 (94) Noirs – 0 Asiatiques – 9 (4) Non permis – 5 (2)</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 25 kg/m<sup>2</sup> (17 à 41 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Taux initial d'ARN du VHC : médian (plage)</b> 6,5 log<sub>10</sub> UI/mL (3,5 à 7,6)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 58 (23)</p> <p><b>Traitement préalable contre le VHC et statut par rapport à l'interféron : n (%)</b> <i>Sujets ayant préalablement suivi un traitement – 145 (58)</i> Intolérants à l'IFN – 10 (7) Absence de réponse – 41 (28) Rechute/percée – 94 (65) <i>Sujets n'ayant jamais reçu de traitement – 105 (42)</i></p>	<p><b>N = 85</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Hommes 49 (58) Femmes 36 (42)</p> <p><b>Âge : médian (plage)</b> 51 (19 à 72)</p> <p><b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 81 (95) Noirs – 1 (1) Asiatiques – 3 (4) Non permis – 0</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 25 kg/m<sup>2</sup> (18 à 40 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Taux initial d'ARN du VHC : médian (plage)</b> 6,7 log<sub>10</sub> UI/mL (4,6 à 7,4)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 18 (21)</p> <p><b>Traitement préalable contre le VHC et statut par rapport à l'interféron : n (%)</b> <i>Sujets ayant préalablement suivi un traitement – 50 (59)</i> Intolérants à l'IFN – 0 Absence de réponse – 18 (36) Rechute/percée – 32 (64) <i>Sujets n'ayant jamais reçu de traitement – 35 (41)</i> Admissible à l'IFN – 30 (86)</p>	<p><b>N = 419</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Hommes 250 (60) Femmes 169 (40)</p> <p><b>Âge : médian (plage)</b> 51 (19 à 74)</p> <p><b>Groupes ethniques : n (%)</b> Blancs – 393 (94) Noirs – 6 (1) Asiatiques – 13 (3) Non permis – 7 (2)</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 25 kg/m<sup>2</sup> (17 à 44 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Taux initial d'ARN du VHC : médian (plage)</b> 6,6 log<sub>10</sub> UI/mL (3,5 à 7,6)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 88 (21)</p> <p><b>Traitement préalable contre le VHC et statut par rapport à l'interféron : n (%)</b> <i>Sujets ayant préalablement suivi un traitement – 245 (58)</i> Intolérants à l'IFN – 13 (5) Absence de réponse – 73 (30) Rechute/percée – 159 (65) <i>Sujets n'ayant jamais reçu de traitement – 174 (42)</i></p>

Étude	Aspect démographique*			
	Génotype 2 SOVALDI + RBV <sup>b</sup> 12 semaines	Génotype 3 SOVALDI + RBV <sup>b</sup> 24 semaines	SOVALDI placebo + RBV placebo <sup>b</sup>	Total
	Admissibles à l'IFN – 27 (84) Non admissibles à l'IFN – 5 (16)	Admissibles à l'IFN – 94 (90) Non admissibles à l'IFN – 11 (10)	Non admissibles à l'IFN – 5 (14)	Admissibles à l'IFN – 153 (88) Non admissibles à l'IFN – 21 (12)

a. Les caractéristiques démographiques des patients de génotype 3 recevant un traitement pendant 12 semaines (N = 11) étaient semblables.

b. Posologie : 400 mg de SOVALDI p.o. par jour, 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour.

## Essais cliniques dans les populations particulières

### Sujets co-infectés par le VHC et le VIH-1 (PHOTON-1)

SOVALDI a été étudié dans le cadre d'un essai clinique ouvert (étude PHOTON-1) évaluant l'innocuité et l'efficacité de 12 ou 24 semaines de traitement avec SOVALDI et la ribavirine chez des sujets souffrant d'une hépatite C chronique de génotype 1, 2 ou 3 et co-infectés par le VIH-1. Les sujets soit ne suivaient pas de thérapie antirétrovirale avec une numération lymphocytaire CD4+ > 500 cellules/mm<sup>3</sup> soit présentaient une suppression virologique (VIH-1) avec une numération lymphocytaire CD4+ > 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 15** Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude PHOTON-1

Caractéristiques	Aspect démographique					Total N = 223
	Génotype 1 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines <sup>b</sup> N = 114	Génotype 2 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12 semaines <sup>b</sup> N = 26	Génotype 2 Sujets ayant préalable- ment suivi un traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines <sup>b</sup> N = 24	Génotype 3 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12 semaines <sup>b</sup> N = 42	Génotype 3 Sujets ayant préalable- ment suivi un traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines <sup>b</sup> N = 17	
<b>Sexe : n (%)</b>						
Hommes	93 (82)	21 (81)	23 (96)	34 (81)	14 (82)	185 (83)
Femmes	21 (18)	5 (19)	1 (4)	8 (19)	3 (18)	38 (17)
<b>Âge : médian (plage)</b>	49 (25 à 70)	51 (24 à 69)	54 (42 à 68)	49 (28 à 71)	54 (34 à 65)	51 (24 à 71)
<b>Groupes ethniques :</b>						
Blancs	69 (61)	17 (65)	17 (71)	35 (83)	15 (88)	153 (69)
Noirs	37 (32)	6 (23)	6 (25)	2 (5)	1 (6)	52 (23)
Asiatiques	1 (1)	0	1 (4)	1 (2)	0	3 (1)
Autres	7 (6)	3 (12)	0	4 (10)	1 (6)	9 (4)

Caractéristiques	Aspect démographique					Total N = 223
	Génotype 1 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines <sup>b</sup> N = 114	Génotype 2 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12 semaines <sup>b</sup> N = 26	Génotype 2 Sujets ayant préalable- ment suivi un traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines <sup>b</sup> N = 24	Génotype 3 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12 semaines <sup>b</sup> N = 42	Génotype 3 Sujets ayant préalable- ment suivi un traitement SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24 semaines <sup>b</sup> N = 17	
Indice de masse corporelle : moyen en kg/m <sup>2</sup> (plage)	27 (19 à 46)	27 (21 à 32)	29 (19 à 40)	28 (20 à 44)	26 (22 à 33)	27 (19 à 46)
Taux initial d'ARN du VHC : n (%) ≥ 6 log <sub>10</sub> UI/mL	92 (81)	20 (77)	19 (79)	27 (64)	15 (88)	173 (78)
Cirrhose : n (%) Oui	5 (4)	1 (4)	4 (17)	6 (14)	6 (35)	22 (10)
Génotype du VHC : n (%)						
Génotype 1	114 (100)	0	0	0	0	114 (51)
Génotype 2	0	26 (100)	24 (100)	0	0	50 (22)
Génotype 3	0	0	0	42 (100)	17 (100)	59 (27)
Génotype de l'IL28B : n (%)						
CC	30 (27)	10 (39)	10 (42)	15 (36)	10 (59)	75 (34)
Non CC	83 (73)	16 (61)	14 (58)	27 (64)	7 (41)	147 (66)
Manquant	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
Sous traitement ARV à l'admission dans l'étude : n (%) Oui	112 (98)	22 (85)	23 (96)	39 (93)	16 (94)	212 (95)

a. Posologie : 400 mg de SOVALDI p.o. par jour, 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour.

b. Durée du traitement en fonction du génotype et des traitements préalables.

Remarque : Les sujets de génotypes 2 et 3 soit n'avaient jamais reçu de traitement soit ils avaient suivi un traitement préalable contre le VHC, tandis que tous les sujets de génotype 1 n'en avaient jamais reçu.

### ***Patients en attente d'une transplantation hépatique (Étude P7977-2025)***

SOVALDI a été étudié chez des sujets infectés par le VHC avant qu'ils subissent une transplantation hépatique, dans le cadre d'un essai clinique ouvert évaluant l'innocuité et l'efficacité de SOVALDI et de la ribavirine administrés prétransplantation pour éviter une réinfection au VHC post-transplantation. Le principal paramètre de l'essai était la réponse virologique post-transplantation (RVpT) [ARN du VHC < limite inférieure de quantification (LIQ) à 12 semaines post-transplantation]. Les sujets infectés par le VHC, peu importe le génotype, atteints d'un CHC répondant aux critères de MILAN (définis comme étant la présence d'une tumeur n'excédant pas 5 cm de diamètre chez des patients atteints de carcinomes

hépatocellulaires uniques et d'au plus trois nodules tumoraux, chacun n'excédant pas 3 cm de diamètre, chez des patients présentant des tumeurs multiples et en l'absence de manifestations extrahépatiques de cancer ou encore, preuve d'une invasion vasculaire de la tumeur) ont reçu 400 mg de SOVALDI et 1 000 à 1 200 mg de ribavirine par jour, pendant un maximum de 48 semaines ou jusqu'au moment de la transplantation hépatique, selon la première de ces deux éventualités.

Les caractéristiques démographiques et caractéristiques initiales de traitement sont présentées au Tableau 16.

**Tableau 16**                    **Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes lors de l'étude P7977-2025**

Étude	Posologie	Aspect démographique
		N = 61
P7977-2025	400 mg de SOVALDI p.o. + 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour; jusqu'à 48 semaines ou jusqu'à la transplantation hépatique	<p><b>Sexe : n (%)</b> Hommes – 49 (80 %) Femmes – 12 (20 %)</p> <p><b>Âge : médian (plage)</b> 59 (46 à 73)</p> <p><b>Groupes ethniques :</b> Blancs – 55 (90) Noirs – 6 (10)</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyen (plage)</b> 28 kg/m<sup>2</sup> (20 à 59 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Taux initial d'ARN du VHC : n (%)</b> ≥ 6 log<sub>10</sub> UI/mL – 41 (67)</p> <p><b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1a – 24 (39) Génotype 1b – 21 (34) Génotype 2a – 1 (2) Génotype 2b – 7 (12) Génotype 3a – 7 (12) Génotype 4a – 1 (2)</p> <p><b>Génotype de l'IL28B : n (%)</b> CC – 13 (22) Non-CC – 48 (78)</p> <p><b>Traitement préalable contre le VHC : n (%)</b> Oui – 46 (75)</p>

## 14.2 Résultats de l'étude

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

*Patients n'ayant jamais reçu de traitement – NEUTRINO (Étude 110)*

Le Tableau 17 présente les taux de réponse du groupe de traitement SOVALDI + peginterféron alfa + ribavirine.

**Tableau 17 Résultats virologiques de l'étude NEUTRINO**

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

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

Les taux de réponse des sous-groupes sélectionnés sont présentés au Tableau 18.

**Tableau 18 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés lors de l'étude NEUTRINO**

	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 semaines
Génotype	
Génotype 1 <sup>a</sup>	89 % (261/292)
Génotype 1a	92 % (206/225)
Génotype 1b	82 % (54/66)
Génotype 4	96 % (27/28)
Cirrhose	
Non	92 % (252/273)

	<b>SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 semaines</b>
Oui	80 % (43/54)
<b>Groupes ethniques</b>	
Noirs	87 % (47/54)
Non-Noirs	91 % (248/273)
<b>Multiples facteurs à l'état initial</b>	
Génotype 1, fibrose de score Metavir F3/F4, IL28B non-C/C, ARN du VHC > 800 000 UI/mL	71 % (37/52)

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

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

On estime que le taux de réponse chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement préalable associant l'interféron pégylé et la ribavirine sera proche du taux de réponse observé chez les sujets de l'étude NEUTRINO présentant de multiples facteurs à l'état initial traditionnellement associés à une réponse inférieure à un traitement à base d'interféron (Tableau 18). Le taux de RVS dans l'étude NEUTRINO portant sur des sujets de génotype 1 porteurs d'allèles IL28B non-C/C, dont le taux d'ARN du VHC était > 800 000 UI/mL et qui étaient atteints de fibrose de score Metavir F3/F4, était de 71 % (37/52).

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

#### **Adultes n'ayant jamais reçu de traitement – FISSION (Étude 1231)**

Le Tableau 19 présente les taux de réponse des groupes de traitement SOVALDI + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine.

**Tableau 19 Résultats virologiques de l'étude FISSION**

	<b>SOVALDI + RBV 12 semaines</b>	<b>Peg-IFN alfa + RBV 24 semaines</b>
	<b>N = 256<sup>a</sup></b>	<b>N = 243<sup>a</sup></b>
RVS globale	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Génotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Génotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
< LIQ <sup>b</sup> à la semaine de traitement 12	99 % (245/247)	92 % (207/224)
<b>Résultats des sujets sans RVS</b>		
Échec virologique sous traitement	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Rechute <sup>c</sup>	30 % (76/252)	21 % (46/217)

	SOVALDI + RBV 12 semaines	Peg-IFN alfa + RBV 24 semaines
	N = 256 <sup>a</sup>	N = 243 <sup>a</sup>
Autre <sup>d</sup>	3 % (8/256)	7 % (17/243)
Décès <sup>e</sup>	< 1 % (1/256)	0/243
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	1 % (3/256)	11 % (26/243)
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	3 % (17/256)	12 % (28/243)

- Incluant trois sujets infectés par une souche du VHC de génotype 2/1 recombinante.
- Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) détectée + nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).
- Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « Autre » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex., perdus de vue).
- Décès imputable au traitement.

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

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

Les taux de réponse des sujets atteints d'une cirrhose à l'état initial sont présentés au Tableau 20 par génotype.

**Tableau 20 Taux de RVS par cirrhose et génotype lors de l'étude FISSION**

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOVALDI + RBV 12 semaines	Peg-IFN alfa + RBV 24 semaines	SOVALDI + RBV 12 semaines	Peg-IFN alfa + RBV 24 semaines
	(N = 73)	(N = 67)	(N = 183)	(N = 176)
Cirrhose				
Non	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Oui	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

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

Le Tableau 21 présente les taux de réponse des groupes de traitement SOVALDI + ribavirine et placebo.

**Tableau 21 Résultats virologiques de l'étude POSITRON**

	SOVALDI + RBV 12 semaines	Placebo 12 semaines
	N = 207	N = 71
RVS globale	78 % (161/207)	0/71
Génotype 2	93 % (101/109)	0/34
Génotype 3	61 % (60/98)	0/37
< LIQ <sup>a</sup> à la semaine de traitement 12	100 % (202/202)	0/68
Résultats des sujets sans RVS		
Échec virologique sous traitement	0/207	97 % (69/71)
Rechute <sup>b</sup>	20 % (42/205)	0/0
Autre <sup>c</sup>	2 % (4/207)	3 % (2/71)
Décès <sup>d</sup>	0/207	0/71
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	2 % (4/207)	4 % (3/71)
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	< 1 % (2/207)	0 % (0/71)

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

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

Le Tableau 22 présente l'analyse des sous-groupes par génotype, selon le statut par rapport à la cirrhose et à l'interféron.

**Tableau 22 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés par génotype lors de l'étude POSITRON**

	SOVALDI + RBV 12 semaines	
	Génotype 2	Génotype 3
	N = 109	N = 98
Cirrhose		
Non	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Oui	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Statut par rapport à l'interféron :		
Non admissibles	88 % (36/41)	70 % (33/47)

	SOVALDI + RBV 12 semaines	
	Génotype 2	Génotype 3
	N = 109	N = 98
Intolérants	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Refus	95 % (56/59)	53 % (23/43)

### Adultes préalablement traités – FUSION (Étude 108)

Le Tableau 23 présente les taux de réponse des groupes de traitement SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines et 16 semaines.

**Tableau 23 Résultats virologiques de l'étude FUSION**

	SOVALDI + RBV 12 semaines	SOVALDI + RBV 16 semaines
	N = 103 <sup>a</sup>	N = 98 <sup>a</sup>
RVS globale	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Génotype 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Génotype 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
< LIQ <sup>b</sup> à la semaine de traitement 12	100 % (103/103)	100 % (98/98)
< LIQ <sup>b</sup> à la semaine de traitement 16	Sans objet	100 % (98/98)
Résultats des sujets sans RVS		
Échec virologique sous traitement	0/103	0/98
Rechute <sup>c</sup>	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Autre <sup>d</sup>	3 % (3/103)	0/98
Décès <sup>e</sup>	0/103	0/98
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	1 % (1/103)	0/98
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	0 % (0/103)	0 % (0/103)

- Incluant six sujets infectés par une souche du VHC de génotype 2/1 recombinante.
- Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) détectée + le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).
- Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « Autre » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex., perdus de vue).
- Décès imputable au traitement.

Le Tableau 24 présente l'analyse des sous-groupes par génotype selon la présence de cirrhose et la réponse au traitement préalable contre le VHC.

**Tableau 24 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés par génotype lors de l'étude FUSION**

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

**Adultes n'ayant jamais reçu de traitement et préalablement traités – VALENCE (Étude 133)**

Le Tableau 25 présente les taux de réponse des groupes de traitement SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines (génotype 2) et 24 semaines (génotype 3). Onze sujets de génotype 3 qui ont reçu SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines ont présenté un taux global de RVS12 de 27,3 %. Les sujets recevant un placebo (N = 85) ne sont pas inclus dans le tableau, car aucun n'a obtenu de RVS12.

**Tableau 25 Résultats virologiques de l'étude VALENCE**

	Génotype 2 SOVALDI + RBV 12 semaines	Génotype 3 SOVALDI + RBV 24 semaines
	N = 73	N = 250 <sup>a</sup>
RVS globale	93 % (68/73)	84 % (210/250)
Résultats des sujets sans RVS		
Échec virologique sous traitement	0 % (0/73)	< 1 % (1/250)
Rechute <sup>b</sup>	7 % (5/73)	14 % (34/249)
Sujets n'ayant jamais reçu de traitement	3 % (1/32)	5 % (5/105)
Sujets ayant préalablement suivi un traitement	10 % (4/41)	20 % (29/144)
Autres <sup>c</sup>	0 % (0/73)	2 % (5/250)
Décès <sup>d</sup>	0/73	0/250

	<b>Génotype 2 SOVALDI + RBV 12 semaines</b>	<b>Génotype 3 SOVALDI + RBV 24 semaines</b>
	<b>N = 73</b>	<b>N = 250<sup>a</sup></b>
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	0/73	< 1 % (1/250)
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	0/73	1 % (3/250)

- a. Onze sujets de génotype 3 qui ont reçu SOVALDI + ribavirine pendant 12 semaines n'ont pas été inclus.  
b. Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) à leur dernière évaluation sous traitement.  
c. « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS12 et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex., perdus de vue).  
d. Décès imputable au traitement.

Le Tableau 26 présente l'analyse des sous-groupes par génotype selon la présence de cirrhose et la réponse au traitement préalable contre le VHC.

**Tableau 26 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés par génotype lors de l'étude VALENCE**

	<b>Génotype 2 SOVALDI + RBV 12 semaines</b>	<b>Génotype 3 SOVALDI + RBV 24 semaines</b>
	<b>N = 73</b>	<b>N = 250</b>
Sujets n'ayant jamais reçu de traitement	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Non cirrhotiques	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Cirrhotiques	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Sujets ayant préalablement suivi un traitement	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Non cirrhotiques	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Cirrhotiques	88 % (7/8)	60 % (27/45)

## Essais cliniques dans les populations particulières

### **Sujets co-infectés par le VHC et le VIH-1 (PHOTON-1)**

Les données d'efficacité 12 semaines après un traitement sont disponibles pour 210 sujets (voir Tableau 27).

**Tableau 27 Résultats virologiques de l'étude PHOTON-1<sup>a</sup>**

	VHC de génotype 1	VHC de génotype 2	VHC de génotype 3
	<b>SOVALDI + RBV 24 semaines Sujets n'ayant jamais reçu de traitement (N = 114)</b>	<b>SOVALDI + RBV 12 semaines Sujets n'ayant jamais reçu de traitement (N = 26)</b>	<b>SOVALDI + RBV 24 semaines Sujets ayant préalablement suivi un traitement (N = 13)</b>
Global	76 % (87/114)	88 % (23/26) <sup>a</sup>	92 % (12/13)
<b>Résultats des sujets sans RVS12</b>			
Échec virologique sous traitement	1 % (1/114)	4 % (1/26)	0/13
Rechute <sup>b</sup>	22 % (25/113)	0/25	8 % (1/13)
Autres <sup>c</sup>	1 % (1/114)	8 % (2/26)	0/13
Décès <sup>d</sup>	0/114	0/26	0/13
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	3 % (3/114)	4 % (1/26)	0/13
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	7 % (8/114)	8 % (2/26)	0/13

- a. Les sujets souffrant d'une HCC de génotype 2 traités avec SOVALDI + RBV pendant 24 semaines (N = 15) et les sujets souffrant d'une HCC de génotype 3 traités avec SOVALDI + RBV pendant 12 semaines (N = 42) ont obtenu des taux globaux de RVS12 de 93 % et 67 %, respectivement. Ces sujets ne sont pas inclus dans le tableau.
- b. Le dénominateur des rechutes est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification) à leur dernière évaluation sous traitement.
- c. « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS12 et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex., perdus de vue).
- d. Décès imputable au traitement.

Chez les 223 sujets souffrant d'une HCC co-infectés par le VIH-1, le pourcentage de cellules CD4+ n'a pas changé durant le traitement. Des diminutions médianes de la numération lymphocytaire CD4+ de 85 cellules/mm<sup>3</sup> et 84 cellules/mm<sup>3</sup> ont été observées à la fin du traitement avec SOVALDI + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, respectivement. Un rebond de la charge du VIH-1 durant le traitement SOVALDI + ribavirine est survenu chez 2 sujets (0,9 %) sous thérapie antirétrovirale.

**Tableau 28 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés lors de l'étude PHOTON-1**

	<b>SOVALDI + RBV 24 semaines Génotype 1 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement</b>	<b>SOVALDI + RBV 12 semaines Génotype 2 ou 3 Sujets n'ayant jamais reçu de traitement</b>	<b>SOVALDI + RBV 24 semaines Génotype 2 ou 3 Sujets ayant préalablement suivi un traitement</b>
	<b>N = 114</b>	<b>N = 68</b>	<b>N = 28</b>
Génotype du VHC			
Génotype 1a	82 % (74/90)	s.o.	s.o.
Génotype 1b	54 % (13/24)	s.o.	s.o.
Génotype 2	s.o.	86 % (23/26)	93 % (14/15)
Génotype 3	s.o.	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Génotype de l'IL28B			
CC	68 % (17/25)	92 % (11/12)	80 % (24/30)
Autre que CC	79 % (34/43)	94 % (15/16)	75 % (62/83)

Une analyse intermédiaire a été menée sur 61 sujets qui ont reçu SOVALDI et de la ribavirine; 45 sujets présentaient un VHC de génotype 1; 44 sujets avaient un score de Child-Pugh-Turcotte initial inférieur à 7 et tous les sujets avaient un score MELD initial non ajusté  $\leq 14$ . Les résultats virologiques sont présentés au Tableau 29. La durée de la suppression virale avant la transplantation était le facteur qui permettait le plus de prévoir une RVpT chez les sujets qui avaient un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation.

**Tableau 29 Résultats virologiques de l'étude P7977-2025**

	<b>SOVALDI + RBV N = 61</b>
Nombre de sujets transplantés	44
Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation	41
Taux de RVpT à 12 semaines post-transplantation	62 % (23/37) <sup>a</sup>

RVpT : réponse virologique post-transplantation

- a. Sur les 41 sujets dont le taux d'ARN du VHC était < LIQ (limite inférieure de quantification) au moment de la transplantation, 37 sujets évaluables ont atteint le repère temporel post-transplantation de 12 semaines.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité antivirale

Le sofosbuvir présente une activité anti-VHC contre tous les génotypes. Lors d'essais sur les réplicons du VHC, les valeurs de la CE<sub>50</sub> du sofosbuvir par rapport aux réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4a, et aux réplicons chimériques 1b codant la NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a étaient comprises entre 0,014 et 0,11 µM. La valeur médiane de la CE<sub>50</sub> du sofosbuvir par rapport aux réplicons chimériques codant les séquences de la NS5B provenant d'isolats cliniques était de 0,062 µM pour le génotype 1a (plage de 0,029 à 0,128 µM; N = 67), de 0,102 µM pour le génotype 1b (plage de 0,045 à 0,170 µM; N = 29), de 0,029 µM pour le génotype 2 (plage de 0,014 à 0,081 µM; N = 15) et de 0,081 µM pour le génotype 3a (plage de 0,024 à 0,181 µM; N = 106). Lors d'essais sur les virus infectieux, les valeurs de la CE<sub>50</sub> du sofosbuvir par rapport aux génotypes 1a et 2a étaient de 0,03 et 0,02 µM, respectivement. La présence de 40 % de sérum humain n'a eu aucun effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir. L'évaluation du sofosbuvir en association avec l'interféron alpha et la ribavirine n'a démontré aucun effet antagoniste sur la réduction des taux d'ARN du VHC dans les cellules des réplicons.

Puisqu'il y a une homologie à 65 % environ de la polymérase NS5B du VHC dans tous les génotypes du VHC, et puisque le GS-461203 se fixe à une zone hautement conservée de l'ApAd, le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de la polymérase NS5B du VHC possédant une barrière élevée à la résistance. Lors d'un essai biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité de la polymérase NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a du VHC avec une valeur de la CI<sub>50</sub> se situant entre 0,7 et 2,6 µM. Le GS-461203 n'est pas un inhibiteur des polymérases de l'ADN et de l'ARN humains ni un inhibiteur de la polymérase de l'ARN mitochondrial.

### Résistance

#### **En culture cellulaire**

Les réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite envers le sofosbuvir ont été sélectionnés en culture cellulaire pour plusieurs génotypes, notamment 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La sensibilité réduite envers le sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B dans tous les génotypes des réplicons examinés. La mutagenèse dirigée sur le site de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes conférait une sensibilité réduite de 2 à 18 fois envers le sofosbuvir et réduisait la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Lors d'essais biochimiques, la capacité du triphosphate actif du sofosbuvir (GS-461203) à inhiber la polymérase NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T était réduite par rapport à sa capacité à inhiber la polymérase NS5B recombinante de type sauvage, comme le montre une augmentation de 8 à 24 fois de la CI<sub>50</sub>.

#### **Lors d'essais cliniques**

Dans une analyse groupée menée sur 991 sujets traités au SOVALDI lors d'essais de phase III (NEUTRINO, FISSION, POSITRON et FUSION), 226 sujets se sont qualifiés pour une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique ou d'une interruption précoce du médicament à l'étude et d'un ARN du VHC > 1 000 UI/mL. Les séquences après le début de l'étude de la NS5B étaient disponibles pour 225 des 226 sujets, avec des données sur le séquençage en

profondeur (limite de l'essai de 1 %) provenant de 221 de ces sujets. La substitution S282T conférant une résistance associée au sofosbuvir n'a été observée chez aucun de ces sujets lors du séquençage en profondeur ou de la population. Aucune autre substitution dans la NS5B n'a été associée à la résistance au sofosbuvir lors du séquençage en profondeur et des analyses phénotypiques. La substitution S282T dans la NS5B a été observée chez un seul sujet recevant une monothérapie au SOVALDI dans le cadre d'un essai de phase II. Ce sujet avait une S282T < 1 % au début de l'étude et a développé une S282T (> 99 %) 4 semaines post-traitement, ce qui a fait varier la CE<sub>50</sub> du sofosbuvir de 14 fois et a réduit la capacité de réplication virale. La substitution S282T est revenue à l'état sauvage au cours des 8 semaines suivantes et n'était plus détectable par un séquençage en profondeur 12 semaines post-traitement.

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

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

### Résistance croisée

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

### Cytotoxicité

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

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale :**

#### Études de toxicité à doses répétées

Le sofosbuvir ou le GS-9851, un mélange de diastéréoisomères du sofosbuvir et de son stéréoisomère dans un rapport 1:1, a été évalué lors d'études de toxicité à doses orales répétées jusqu'à 13 semaines chez les souris, 26 semaines chez les rats et 39 semaines chez les chiens. Les principaux organes cibles identifiés étaient les systèmes cardiovasculaire, hépatobiliaire, gastro-intestinal (GI) et hématopoïétique (érythroïde). Lors d'études de toxicité avec le GS-9851 menées sur 7 jours, des doses de 2 000 mg/kg/jour chez les rats et de 1 500 mg/kg/jour chez les chiens ont entraîné (mais sans s'y limiter) une augmentation des

sécrétions de mucus dans l'estomac, une déplétion de glycogène et une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de bilirubine, en plus d'occasionner des anomalies histopathologiques hépatiques connexes chez les chiens et des effets indésirables cardiaques chez les rats (p. ex., dégénérescence multifocale des myofibres cardiaques) et les chiens (p. ex., augmentation des intervalles QT/QTc). À la dose nuisible, les niveaux d'exposition (en fonction de l'ASC du GS-331007) lors des études de toxicité du GS-9851 sur 7 jours étaient au moins 28 fois supérieurs à l'exposition humaine à une dose de 400 mg de sofosbuvir. Dans une deuxième étude de toxicité sur 7 jours, menée avec le sofosbuvir administré en monothérapie à des rats à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour, aucune mortalité prématurée ni signe de toxicité cardiaque n'ont été observés. L'exposition au GS-331007 était 29 fois supérieure à l'exposition humaine à une dose de 400 mg de sofosbuvir, une marge semblable à celle observée dans l'étude précédente menée chez les rats pendant 7 jours avec le mélange stéréoisomérique (GS-9851). Aucune anomalie au niveau du foie et du cœur n'a été observée au cours d'études à long terme avec le GS-9851 ou le sofosbuvir. Lors d'études de toxicité chronique menées chez des rats (26 semaines) et des chiens (39 semaines), les effets du sofosbuvir suivants ont été signalés : des signes cliniques GI minimes (p. ex., fèces molles et vomissements) et une diminution (p. ex., environ 10 %) des indices érythrocytaires moyens ont été observés (mais sans s'y limiter) principalement dans le groupe de chiens à dose élevée. Un chien mâle moribond avec hémorragie intestinale fit l'objet d'euthanasie. Le lien avec le sofosbuvir était indéterminé. En général, les niveaux d'exposition lors des études de toxicité chronique, à la dose sans effet nocif observé, étaient au moins 9 fois (en fonction de l'ASC du GS-331007) supérieurs à l'exposition humaine à une dose de 400 mg de sofosbuvir.

### **Cancérogénicité :**

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

Des études portant sur la cancérogénicité effectuées chez des souris et des rats n'indiquent pas de cancérogénicité potentielle du sofosbuvir administré à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez les souris et 750 mg/kg/jour chez les rats. L'exposition au GS-331007 lors de ces études était jusqu'à 30 fois (souris) et 15 fois (rats) plus élevée que l'exposition clinique à 400 mg de sofosbuvir.

### **Génotoxicité :**

*En association avec de la ribavirine et (ou) du peginterféron alfa* : La ribavirine s'est avérée génotoxique dans plusieurs essais *in vitro* et *in vivo*. Consultez la monographie de la ribavirine.

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

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

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

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

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

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### SOVALDI<sup>MD</sup>

#### Comprimés de sofosbuvir

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Sovaldi** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sovaldi**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'activité de l'hépatite B (par exemple, l'inflammation du foie) peut augmenter avec la prise des antiviraux comme **Sovaldi**, et parfois entraîner une insuffisance hépatique ou le décès (voir les sections « Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre... » et *Réactivation de l'hépatite B*).

#### Pourquoi Sovaldi est-il utilisé?

- **Sovaldi** traite l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (d'une durée supérieure à 6 mois) de génotype 1, 2, 3 ou 4 chez les adultes.
- **Sovaldi** est utilisé en association avec la ribavirine ou un peginterféron et la ribavirine. Lisez les renseignements pour les patients sur la ribavirine et (ou) le peginterféron si votre médecin vous dit de prendre de la ribavirine ou du peginterféron et de la ribavirine.

#### Comment Sovaldi agit-il?

- **Sovaldi** empêche le virus de créer plus de copies de lui-même dans l'organisme.
- En association avec d'autres médicaments, **Sovaldi** guérit l'hépatite C chronique chez la plupart des patients. Une guérison signifie que le virus de l'hépatite C est éliminé de votre sang 3 mois après la fin du traitement.

#### Quels sont les ingrédients dans Sovaldi?

Chaque comprimé contient l'ingrédient actif suivant : sofosbuvir.

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal et mannitol.

L'enrobage de chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol/macrogol et talc.

#### Sovaldi est disponible sous les formes posologiques suivantes :

**Sovaldi** est disponible en comprimés de couleur jaune. Chaque comprimé contient 400 mg de sofosbuvir.

**Ne prenez pas Sovaldi si :**

- vous êtes enceinte ou pouvez le devenir (ou si votre partenaire est enceinte ou peut le devenir). La ribavirine peut causer des anomalies congénitales ou la mort de l'enfant à naître.
- vous êtes allergique au sofosbuvir ou à un des autres ingrédients de ce produit. (Lisez également la section « Quels sont les ingrédients dans **Sovaldi**? » ci-dessus.)

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sovaldi, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des problèmes de foie autres qu'une infection d'hépatite C;
- vous êtes infecté par le VIH;
- vous êtes atteint d'une maladie des reins grave;
- vous avez une autre maladie;
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir (consultez la section « Grossesse et contraception » ci-dessous);
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire. N'allaitiez PAS pendant que vous prenez **Sovaldi**;
- vous prenez n'importe quel produit figurant dans la section « Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec **Sovaldi** ».

Si vous avez certaines affections, votre médecin pourrait surveiller vos résultats d'analyses sanguines durant votre traitement avec **Sovaldi** pour vérifier, par exemple, que :

- votre sang coagule bien si vous prenez de la warfarine (Coumadin<sup>MD</sup>) ou d'autres médicaments similaires, appelés antagonistes de la vitamine K, pour éclaircir le sang;
- votre glycémie est stable si vous êtes diabétique;
- la concentration médicamenteuse de l'immunosuppresseur est stable si vous recevez un traitement immunosuppresseur.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Réactivation de l'hépatite B :**

La prise d'antiviraux comme **Sovaldi** peut augmenter l'activité de l'hépatite B. Ceci peut entraîner des problèmes de foie comme l'insuffisance hépatique et le décès. Contactez votre médecin si :

- vous n'avez jamais réalisé un test pour l'hépatite B.
- vous savez que vous avez actuellement une infection par le virus de l'hépatite B.
- vous avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B.

Votre professionnel de la santé peut réaliser des examens de sang :

- avant le traitement de l'hépatite C.
- pour vérifier les niveaux de virus de l'hépatite B dans le sang.
- et peut prescrire un traitement de l'hépatite B.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Grossesse et contraception :**

Si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, demandez l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament. On NE SAIT PAS si **Sovaldi** peut être nocif pour le bébé à naître.

**Sovaldi** doit être utilisé avec de la ribavirine ou du peginterféron et de la ribavirine. La ribavirine peut causer des anomalies congénitales ou le décès de l'enfant à naître. Il convient de prendre toutes les mesures possibles pour éviter une grossesse.

- Les femmes doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de commencer à utiliser **Sovaldi** et la ribavirine, chaque mois pendant la prise de ces médicaments et pendant les six mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Vous ou votre partenaire devez éviter toute grossesse pendant la prise de **Sovaldi** en association avec la ribavirine ou dans les six mois après avoir cessé de prendre ces médicaments.
- Vous et votre partenaire devez utiliser deux moyens de contraception pendant la prise de **Sovaldi** avec de la ribavirine et pendant les six mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Consultez votre médecin au sujet des moyens de contraception que vous pouvez utiliser.
- Si vous ou votre partenaire êtes enceinte en cours du traitement avec **Sovaldi** et la ribavirine ou pendant les six mois qui suivent la fin du traitement, veuillez immédiatement informer votre médecin.

### **Produits contenant du sofosbuvir :**

**Sovaldi** ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant du sofosbuvir (par exemple, **Harvoni**<sup>MD</sup>, **Epclusa**<sup>MD</sup>, **Vosevi**<sup>MD</sup>).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sovaldi :**

- amiodarone (Cordarone<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour traiter certains rythmes cardiaques anormaux.
- carbamazépine (Tegreto<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie, les douleurs aux nerfs et le trouble bipolaire.
- phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété et contrôler les crises d'épilepsie.
- phénytoïne (Dilantin<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour contrôler les crises d'épilepsie.
- rifampine (Rifadin<sup>MD</sup>, Rifater<sup>MD</sup>, Rofact<sup>MD</sup>), un médicament utilisé pour traiter la tuberculose.
- rifapentine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose.
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plantes utilisé pour l'anxiété et la dépression.

### **Comment prendre Sovaldi :**

- Ne prenez pas ce médicament seul. Il doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments. Vous n'aurez peut-être pas besoin de prendre du peginterféron ou vous

pourrez peut-être réduire la durée du traitement du peginterféron. Votre médecin vous indiquera les autres médicaments à prendre avec **Sovaldi**.

- Prenez ce médicament avec ou sans aliments.
- Votre médecin vous confirmera la durée du traitement. Elle peut être de 12 ou 24 semaines.
- N'arrêtez PAS de prendre **Sovaldi** sans consulter premièrement votre médecin.

#### **Dose habituelle :**

- Prenez un comprimé une fois par jour.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Sovaldi**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Il est important de prendre **Sovaldi** tous les jours.

- **Si vous oubliez une dose de Sovaldi**, prenez le comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous avez oublié de prendre une dose de Sovaldi** et il est presque temps de prendre la dose suivante, attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. NE doublez PAS la dose (deux doses rapprochées).

Ce que vous devez faire si vous vomissez :

- Si vous vomissez **moins de 2 heures** après la prise d'une dose de **Sovaldi**, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 2 heures** après la prise d'une dose de **Sovaldi**, attendez. Ne prenez PAS un autre comprimé avant l'heure prévue.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sovaldi?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Sovaldi**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquents de **Sovaldi** en association avec la ribavirine comprennent :

- fatigue.
- maux de tête.
- insomnie.
- état triste/irritable.
- nausées.
- faible taux de globules rouges (examen sanguin).

Les effets secondaires fréquents de **Sovaldi** en association avec de la ribavirine et du peginterféron comprennent :

- fatigue.

- maux de tête.
- insomnie.
- état triste/irritable.
- éruptions cutanées.
- nausées.
- faible taux de globules rouges et blancs (examen sanguin).

Lorsque **Sovaldi** est utilisé en association avec d'autres médicaments pour l'hépatite C (par exemple, Daclatasvir\* [Daklinza<sup>MD</sup>], siméprévir\* [Galaxos<sup>MD</sup>] ou lédipasvir) et amiodarone (un médicament pour le cœur), les effets secondaires suivants peuvent survenir :

- ralentissement du rythme cardiaque nécessitant un stimulateur cardiaque ou causant le décès.

\* Non vendu au Canada.

Contactez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'un ralentissement du rythme cardiaque comme :

- quasi-évanouissement ou évanouissement.
- étourdissements ou vertiges.
- malaise.
- faiblesse ou fatigue excessive.
- essoufflement.
- douleurs thoraciques.
- confusion ou troubles de la mémoire.

Lorsque **Sovaldi** a été utilisé en association avec du peginterféron et de la ribavirine, les effets secondaires graves suivants sont survenus :

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	
<b><u>TRÈS COURANT*</u></b>			
<b>Faible taux de globules rouges (anémie) avec symptômes comme :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue</li> <li>• maux de tête</li> <li>• essoufflement</li> <li>• étourdissements</li> <li>• teint pâle</li> </ul>		✓	
<b>Faible taux de globules blancs (neutropénie) avec symptômes comme :</b>		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>nombre accru d'infections</li> </ul>			
<b>Faible taux de plaquettes (thrombocytopénie) avec symptômes comme :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ecchymoses (bleus) et tendance accrue aux saignements</li> </ul>		✓	
<b><u>FRÉQUENCE INCONNUE</u></b>			
<b>Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) [éruption cutanée sévère] :</b> rougeur, formation importante d'ampoules et (ou) desquamation de la peau (peau qui pèle) et (ou) atteinte des muqueuses (lèvres, yeux, bouche, voies nasales et parties génitales), accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'un gonflement des ganglions.			✓

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

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Entreposage :

- Conservez **Sovaldi** à une température entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F).
- Conservez **Sovaldi** dans son contenant d'origine.
- N'utilisez PAS **Sovaldi** si le sceau recouvrant l'ouverture du flacon est brisé ou manquant.
- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir davantage au sujet de Sovaldi :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant ([www.gilead.ca](http://www.gilead.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 21 juin 2021

### Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404  
États-Unis

### Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga, ON L5N 7K2

ATRIPLA<sup>MD</sup>, COMPLERA<sup>MD</sup>, EPCLUSA<sup>MD</sup>, HARVONI<sup>MD</sup>, SOVALDI<sup>MD</sup>, STRIBILD<sup>MD</sup>, VOSEVI<sup>MD</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup> et VIREAD<sup>MD</sup> sont des marques de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques mentionnées dans les présentes appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2021 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e162880-GS-009