

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

PRVOSEVI^{MD}

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

Comprimés à 400 mg/100 mg/100 mg pour administration orale

Agent antiviral

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
17 août 2017

Date de révision :
19 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247191

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|--|---------|
| 4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières, Insuffisance rénale | 2020-01 |
| 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Administration avec des inducteurs de la P-gp ou des inducteurs modérés à puissants du CYP | 2020-01 |
| 7 Mises en garde et précautions, Hépatique/biliaire/pancréatique | 2021-04 |
| 7 Mises en garde et précautions, Rénal | 2020-01 |

TABLEAU DES MATIÈRES

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

| | |
|---|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLEAU DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants (moins de 18 ans) | 4 |
| 1.2 Personnes âgées (65 ans et plus) | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.5 Dose oubliée | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 8 |
| 7.1 Populations particulières | 11 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 11 |
| 7.1.2 Allaitement | 11 |
| 7.1.3 Enfants (moins de 18 ans) | 11 |
| 7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus) | 12 |
| 7.1.5 Autres | 12 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 12 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 13 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 13 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives..... | 14 |
| 8.5 | Effets indésirables observées après la mise en marché..... | 15 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses | 16 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 16 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 16 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 30 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 30 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire | 31 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 31 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 31 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 31 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 32 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 37 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 37 |
| | PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | 38 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES..... | 38 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 40 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 40 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 44 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 47 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 52 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN..... | 54 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | 55 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez des patients adultes qui ne sont pas atteints de la cirrhose ou qui souffrent d'une cirrhose compensée infectés par :

- le génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant un inhibiteur de la NS5A;
- le génotype 1, 2, 3 ou 4 ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A.

1.1 Enfants (moins de 18 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de VOSEVI 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.

1.2 Personnes âgées (65 ans et plus)

Les taux de réponse observés chez les patients âgés de 65 ans et plus ont été semblables à ceux des patients plus jeunes, dans tous les groupes de traitement. VOSEVI peut être administré aux patients gériatriques (voir les sections **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

Le **Tableau 1** énumère les médicaments contre-indiqués avec VOSEVI (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec VOSEVI

| Classe thérapeutique du médicament : nom du médicament | Effet sur la concentration | Mode d'action | Commentaire clinique |
|--|---|-----------------------------------|---|
| Anticoagulants : dabigatran éxétilate | ↑ dabigatran | Inhibition de la P-gp | Risque accru de saignement. |
| Anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne | ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir | Induction de la P-gp et du CYP450 | Risque de perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI. |
| Antimycobactériens : rifampine | ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir | Induction de la P-gp et des CYP | Risque de perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI. |

| Classe thérapeutique du médicament : nom du médicament | Effet sur la concentration | Mode d'action | Commentaire clinique |
|---|---|--------------------------------------|--|
| Produit à base de plante : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) | ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprèvir | Induction de la P-gp et du CYP450 | Risque de perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI. |
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : rosuvastatine | ↑ rosuvastatine | Inhibition de la BCRP et de l'OATP1B | Risque accru de myopathie associée aux statines, notamment la rhabdomyolyse. |

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 VOSEVI. 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

- Il faut prendre VOSEVI avec de la nourriture.
- Il faut procéder au dépistage du VHB chez tous les patients avant de commencer le traitement par VOSEVI contre le VHC, en effectuant le dosage de l'antigène de surface du VHB (Ag HBs) et de l'anticorps dirigé contre l'antigène nucléocapsidique du VHB (anti-HBc) pour déceler les signes d'une infection actuelle ou antérieure par le VHB.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

VOSEVI est un traitement à comprimé unique. Aucune modification posologique n'est possible pour VOSEVI.

La dose recommandée de VOSEVI est d'un comprimé de 400 mg/100 mg/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, pris par voie orale, une fois par jour avec de la nourriture (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Effets des aliments**).

La durée recommandée du traitement par VOSEVI est présentée dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2. Schéma posologique recommandé

| Génotype | Patients ayant reçu précédemment un traitement contre le VHC contenant : | Durée de VOSEVI |
|--------------------|--|-----------------|
| 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 | Un inhibiteur de la NS5A ^a | 12 semaines |
| 1, 2, 3 ou 4 | Sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A ^b | 12 semaines |

a. Dans les essais cliniques, les antécédents de traitement par un inhibiteur de la NS5A comprenaient le daclatasvir, l'elbasvir, le lédipasvir, l'ombitasvir ou le velpatasvir.

b. Dans les essais cliniques, les antécédents de traitement comprenaient le sofosbuvir avec ou sans l'un des médicaments suivants : interféron pégylé alpha/ribavirine, ribavirine, inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC (bocéprévir, siméprévir ou télaprévir).

Populations particulières

Enfants (moins de 18 ans)

VOSEVI n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique

VOSEVI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). Aucune modification de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) [voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**].

Insuffisance rénale

Si l'on se base sur l'extrapolation des données cliniques pertinentes, aucun ajustement de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, quelle que soit sa gravité, y compris d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de VOSEVI et qu'il s'est écoulé 18 heures ou moins depuis le moment où il prend habituellement le médicament, le patient doit prendre VOSEVI dès que possible, puis prendre la dose suivante de VOSEVI à l'heure habituelle.

Si un patient oublie de prendre une dose de VOSEVI et qu'il s'est écoulé plus de 18 heures depuis le moment où il prend habituellement le médicament, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais doit continuer à prendre le médicament selon l'horaire d'administration habituel. Il ne faut pas prendre de dose double de VOSEVI.

Si un patient vomit moins de 4 heures après avoir pris une dose de VOSEVI, le patient doit prendre une autre dose de VOSEVI. Si un patient vomit plus de 4 heures après avoir pris une dose de VOSEVI, le patient doit prendre la prochaine dose à l'heure de prise habituelle.

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.

Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdose de VOSEVI. En cas de surdose, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité. Le traitement d'une surdose de VOSEVI consiste en des mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut efficacement éliminer le principal métabolite circulant du sofosbuvir, GS-331007, avec un taux d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer une quantité importante de velpatasvir ou de voxilaprèvir, car ces derniers sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

Les doses documentées de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprèvir les plus élevées sont des doses de 1 200, de 500 et de 900 mg, respectivement. Lors des études menées auprès de volontaires en santé sur le sofosbuvir et le velpatasvir, aucun effet entraînant des effets négatifs n'a été observé à ces niveaux de dose, et la fréquence et la gravité des effets indésirables ont été semblables à celles observées dans les groupes prenant un placebo. Les effets indésirables les plus courants chez les sujets recevant du voxilaprèvir à 900 mg ont été la diarrhée (34 %), des vomissements (19 %) et des nausées (17 %). Les effets de doses ou d'expositions plus élevées sont inconnus.

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 100 mg de velpatasvir 100 mg de voxilaprèvir | Cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de silicone colloïdal, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. Chaque comprimé est enrobé d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, talc, tétraoxyde de trifer et dioxyde de titane. |

VOSEVI est un régime posologique comprenant un seul comprimé de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprèvir qui doit être administré par la bouche.

Les comprimés VOSEVI sont de couleur beige, en forme de capsule, enrobés d'une pellicule, et portent la marque « GSI » d'un côté et « 3 » de l'autre. Chaque flacon contient 28 comprimés, un tampon de polyester et un déshydratant au gel de silice, et est muni d'une fermeture de sécurité-enfant.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Le traitement par VOSEVI doit être amorcé et surveillé par un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'infection chronique par le VHC.

Il existe des données limitées à l'appui du traitement des patients infectés par le génotype 5 ou le génotype 6 qui n'ont pas répondu à un traitement par un médicament anti-VHC contenant un inhibiteur de la NS5A. Le traitement indiqué pour ces patients est basé sur l'extrapolation des données cliniques pertinentes et *in vitro* (voir les sections 14 **ESSAIS CLINIQUES** et 15 **MICROBIOLOGIE**).

Il n'existe aucune donnée clinique disponible à l'appui du traitement de patients porteurs du VHC de génotype 5 ou de génotype 6 qui n'ont pas répondu à un traitement anti-VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A (voir la section 14 **ESSAIS CLINIQUES**).

VOSEVI ne doit pas être administré en association avec d'autres produits médicamenteux contenant du sofosbuvir.

Administration avec des inducteurs de la P-gp ou des inducteurs modérés à puissants du CYP

Les produits médicamenteux qui sont des inducteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) ou des inducteurs modérés à puissants du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex., millepertuis [*Hypericum perforatum*] et carbamazépine) peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de sofosbuvir, de velpatasvir ou de voxilaprévir, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique de VOSEVI et une perte potentielle de la réponse virologique. Ces agents ne doivent pas être utilisés avec VOSEVI (voir la section 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cardiovasculaire

Bradycardie symptomatique grave en cas d'administration concomitante avec de l'amiodarone

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 le sofosbuvir en association avec le daclatasvir ou le siméprévir. Un cas d'arrêt cardiaque mortel a été signalé chez un patient sous amiodarone administrée en association avec un traitement contenant du sofosbuvir (HARVONI^{MD} [lédipasvir/sofosbuvir]). Une bradycardie est généralement survenue dans les heures ou jours suivants, mais des cas ont été observés jusqu'à 2 semaines après le début du traitement contre le VHC. Les patients prenant également des bêtabloquants ou présentant des comorbidités cardiaques sous-jacentes ou une maladie hépatique avancée courent un risque accru de bradycardie symptomatique en cas d'administration concomitante avec de l'amiodarone. La bradycardie disparaît généralement après l'arrêt du traitement contre le VHC. Le mécanisme de cet effet est inconnu.

L'administration concomitante d'amiodarone avec VOSEVI n'est pas recommandée. Chez les patients prenant de l'amiodarone et sans options thérapeutiques de rechange viables et qui recevront VOSEVI 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 autosurveillance quotidiennes du rythme cardiaque au moins durant les 2 premières semaines de traitement.

Les patients sous VOSEVI devant commencer un traitement par amiodarone en l'absence d'options thérapeutiques de rechange viables doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque telle que 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 par VOSEVI doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque telle que 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**).

Gastro-intestinal

VOSEVI contient du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients qui présentent des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit grave en lactase ou malabsorption du glucose-galactose).

Hépatique/biliaire/pancréatique

VOSEVI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) en raison d'importantes élévations de l'exposition de ces patients au voxilaprèvir (ASC ↑ 299 % et 500 % chez les patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, respectivement); l'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**).

Décompensation hépatique et insuffisance hépatique

VOSEVI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Après la commercialisation, des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été signalés, dont certains ayant entraîné la mort, surtout chez les patients cirrhotiques traités par un schéma thérapeutique comprenant un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, y compris VOSEVI. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec justesse leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament. Chez les patients présentant une cirrhose compensée

(Child-Pugh A) ou des signes de maladie du foie avancée tels que l'hypertension portale, effectuez les analyses de la fonction hépatique selon les besoins cliniques, et surveillez les signes et symptômes de décompensation hépatique comme la présence de jaunisse, d'ascite, d'encéphalopathie hépatique et d'hémorragie variqueuse. Il faut interrompre le traitement par VOSEVI chez les patients qui présentent des signes de décompensation ou d'insuffisance hépatique.

Surveillance et tests de laboratoire

Si VOSEVI est administré en association avec l'amiodarone, une surveillance étroite pour la bradycardie est recommandée (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**). Reportez-vous à la monographie de produit de l'amiodarone.

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 pour des 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 VOSEVI, 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 ont terminé un traitement par 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 du VHB (Ag HBs positif) et ceux ayant une preuve sérologique d'une infection par le VHB résolue (c.-à-d. 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

Les données appuyant l'innocuité et l'efficacité de VOSEVI chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave et souffrant d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse proviennent d'un essai clinique ouvert mené auprès de 59 patients ayant reçu 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir une fois par jour pendant 12 semaines. Le voxilaprévir n'a pas été étudié chez cette population de patients. VOSEVI devrait être utilisé chez cette population de patients seulement si aucun autre traitement ne leur convient. Une surveillance étroite des effets indésirables est recommandée.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprèvir sur la fertilité chez l'humain. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors d'études animales sur le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La grossesse devrait être évitée pendant la prise de VOSEVI, car il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de VOSEVI chez les femmes enceintes. Il ne faut pas administrer VOSEVI pendant la grossesse, à moins que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut demander aux patientes d'informer immédiatement leur fournisseur de soins de santé en cas de grossesse.

Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé avec le sofosbuvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction chez l'animal. Dans les études sur les embryons et les fœtus de rates et de lapines et dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'exposition au principal métabolite circulant GS-331007 à la dose la plus élevée a été environ 6 fois, 16 fois et 7 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement.

Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé avec le velpatasvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction chez l'animal. Dans les études sur les embryons et les fœtus de souris, de rates et de lapines et dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'exposition au velpatasvir a été environ 23 fois, 4 fois, 0,5 fois et 3 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement.

Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé avec le voxilaprèvir aux doses maximales testées dans les études sur la reproduction chez l'animal. Dans les études sur les embryons et les fœtus de rates et de lapines et dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'exposition au voxilaprèvir a été environ 141 fois, 4 fois et 238 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée, respectivement.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir, les métabolites du sofosbuvir, le velpatasvir ou le voxilaprèvir sont excrétés dans le lait maternel humain. Le principal métabolite circulant du sofosbuvir, GS-331007, et le velpatasvir sont présents dans le lait des rates allaitantes; ils n'ont eu aucun effet évident sur les ratons allaités. Lorsqu'on l'a administré à des rates allaitantes, le voxilaprèvir a été détecté dans le plasma des ratons allaités. Comme il est impossible d'exclure le risque pour le nouveau-né ou le nourrisson, il faut recommander aux mères de ne pas allaiter si elles prennent VOSEVI.

7.1.3 Enfants (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. 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 taux de réponse observés chez les patients âgés de 65 ans et plus ont été semblables à ceux des patients plus jeunes, dans tous les groupes de traitement.

7.1.5 Autres

Patients ayant subi une transplantation hépatique (avant et après la transplantation)

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients qui attendent une transplantation hépatique ou chez les patients atteints d'une infection récidivante par le VHC après une transplantation du foie.

Co-infection par le VHC et le VIH

L'innocuité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Il a été démontré que VOSEVI augmente l'exposition au ténofovir lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF). Les patients qui prennent VOSEVI en association avec du ténofovir DF, particulièrement ceux qui présentent un risque accru d'insuffisance rénale, doivent être surveillés pour détecter les réactions indésirables associées au ténofovir. Consultez les monographies de produits relatives aux produits contenant du ténofovir DF pour obtenir des recommandations sur la surveillance de la fonction rénale.

Il a été démontré que l'éfavirenz fait diminuer de façon significative la concentration du velpatasvir et l'on peut s'attendre à ce qu'il diminue la concentration du voxilaprèvir; par conséquent, l'administration concomitante de VOSEVI et de traitements contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Co-infection par le VHC et le VHB

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de VOSEVI a été établi chez les patients infectés par le VHC sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée.

Les données sur les réactions indésirables à VOSEVI proviennent de deux essais cliniques de phase 3 (POLARIS-1 et POLARIS-4) qui ont été menés auprès d'un total de 445 patients présentant une infection chronique par le VHC, sans cirrhose ou présentant une cirrhose compensée, et qui ont reçu VOSEVI pendant 12 semaines (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

La proportion de patients qui ont abandonné le traitement de façon permanente en raison d'effets indésirables a été de 0,2 % pour les patients traités par VOSEVI pendant 12 semaines. Parmi les 445 patients, 2 % ont présenté au moins un effet indésirable (EI) grave et aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave associé au traitement.

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.

Les réactions indésirables (les effets indésirables pour lesquels l'investigateur a jugé qu'il existait un lien de cause à effet avec le traitement), de toutes classes, observées chez ≥ 10 % des patients recevant un traitement de 12 semaines par VOSEVI dans les essais cliniques comprennent les suivantes : céphalées (22 %), fatigue (18 %), diarrhée (13 %) et nausées (12 %). Chez les patients recevant VOSEVI qui ont présenté ces réactions indésirables, la réaction a été jugée de gravité légère (classe 1) dans 76 % des cas.

Les effets indésirables (classes 2 à 4) observés chez au moins 1 % des patients recevant un traitement de 12 semaines par VOSEVI lors des essais cliniques sont énumérés dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez au moins 1 % des patients recevant VOSEVI^a pendant 12 semaines, selon les données des études de phase 3 (POLARIS-1, POLARIS-4)

| | POLARIS-1 | | POLARIS-4 | |
|-----------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | VOSEVI 12 semaines N = 263 | Placebo 12 semaines N = 152 | VOSEVI 12 semaines N = 182 | SOF/VEL 12 semaines N = 151 |
| Céphalées | 5 % | 2 % | 4 % | 2 % |
| Fatigue | 3 % | 4 % | 2 % | 7 % |
| Diarrhée | 1 % | 2 % | 2 % | 0 |
| Insomnie | 2 % | < 1 % | 1 % | 0 |
| Asthénie | 1 % | < 1 % | 2 % | < 1 % |

a. La fréquence des effets indésirables est basée sur les effets indésirables imputables au traitement, attribués au médicament à l'étude par les chercheurs.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables (classes 2 à 4) observés chez moins de 1 % des patients recevant un traitement de 12 semaines par VOSEVI dans les essais cliniques sont énumérés au [Tableau 5](#) par système ou appareil de l'organisme.

Tableau 5. Effets indésirables (classes 2 à 4) signalés chez moins de 1 % des patients recevant VOSEVI^a pendant 12 semaines, selon les données regroupées des études de phase 3 (POLARIS-1, POLARIS-4)

| Système de l'organisme | VOSEVI 12 semaines |
|---|---|
| Troubles gastro-intestinaux | Gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, éructation, flatulences, troubles digestifs fonctionnels, reflux gastro-œsophagien pathologique, nausées |
| Troubles généraux et troubles au site d'administration | Frissons, énergie accrue, syndrome pseudo-grippal, soif |
| Infections et infestations | Abcès sous-cutané |
| Lésion, empoisonnement et complications liées à l'intervention | Entorse |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | Diminution de l'appétit, goutte |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | Arthralgie, myalgie, polyarthrite |
| Troubles du système nerveux | Perturbation de l'attention, étourdissements, vertige positionnel, migraine, somnolence |
| Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin | Toux, rhinorrhée |
| Affections des tissus cutanés et sous-cutanés | Peau sèche, sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée maculo-papuleuse, vitiligo |
| Troubles vasculaires | Bouffées de chaleur |

a. La fréquence des effets indésirables est basée sur les effets indésirables imputables au traitement, attribués au médicament à l'étude par les chercheurs.

Pour obtenir des renseignements sur le profil d'innocuité du sofosbuvir en association avec le velpatasvir, consulter la monographie de produit d'EPCLUSA^{MD}.

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

Conclusions de l'essai clinique

La fréquence des anomalies biochimiques (classes 2 et 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 1 % des patients ayant reçu un traitement de 12 semaines par VOSEVI est présentée dans le [Tableau 6](#).

Tableau 6. Anomalies des résultats de laboratoire (classes 2 à 4) signalées chez au moins 1 % des patients recevant VOSEVI pendant 12 semaines, selon les données des études de phase 3 (POLARIS-1, POLARIS-4)

| Paramètres des anomalies de laboratoire | POLARIS-1 | | POLARIS-4 | |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | VOSEVI 12 semaines N = 263 | Placebo 12 semaines N = 152 | VOSEVI 12 semaines N = 182 | SOF/VEL 12 semaines N = 151 |
| Chimie | | | | |
| ALT (> 2,5 x LSN) | < 1 % | 5 % | 2 % | 0 % |
| AST (> 2,5 x LSN) | < 1 % | 9 % | 2 % | 0 % |
| Créatine kinase (≥ 6 x LSN) | 2 % | 2 % | 2 % | 1 % |
| Hyperbilirubinémie (> 1,5 x LSN) | 3 % | 3 % | 3 % | 1 % |
| Hyperglycémie (> 8,91 mmol/L) | 11 % | 16 % | 15 % | 15 % |
| Lipase (> 1,5 x LSN) | 7 % | 5 % | 10 % | 4 % |
| Hématologie | | | | |
| Lymphocytes (< 600/mm ³) | < 1 % | 3 % | 2 % | < 1 % |
| Neutrophiles (< 1 000/mm ³) | 1 % | < 1 % | 1 % | 2 % |
| Plaquettes (< 100 x 10 ⁹ /L) | 6 % | 6 % | 5 % | 6 % |

LSN = limite supérieure de la normale

Bilirubine totale

Dans les essais de phase 3, des augmentations de la bilirubine totale inférieures ou égales à 1,5 fois la LSN ont été observées chez 4 % des patients sans cirrhose et chez 10 % des patients présentant une cirrhose compensée, en raison de l'inhibition des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 par le voxilaprèvir. Les taux de bilirubine totale ont diminué après la fin du traitement par VOSEVI. Aucun patient n'a présenté d'ictère.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les effets indésirables relevés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation du sofosbuvir. Parce que les effets indésirables identifiés après la mise en marché sont déclarés volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de façon fiable ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Affections cardiaques

Bradycardie symptomatique grave en cas d'administration concomitante d'amiodarone et de sofosbuvir en association avec un autre AAD contre le VHC (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Affections hépatobiliaires

Décompensation hépatique, insuffisance hépatique.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Syndrome de Stevens-Johnson, éruptions cutanées (parfois avec des cloques ou de l'enflure s'apparentant à un angioœdème) et angioœdème.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme VOSEVI contient du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir, toute interaction identifiée avec ces agents pris individuellement peut se produire avec VOSEVI.

Après l'administration orale de VOSEVI, le sofosbuvir est rapidement absorbé et fait l'objet d'un important métabolisme de premier passage hépatique. Lors des études de pharmacologie clinique, le sofosbuvir et son principal métabolite circulant, GS-331007 (métabolite nucléotidique déphosphorylé), ont été surveillés à des fins d'analyse pharmacocinétique.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Potentiel de VOSEVI d'affecter d'autres médicaments

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs pertinents des transporteurs d'efflux de médicaments P-gp et protéine de résistance du cancer du sein (BCRP pour breast cancer resistance protein), du transporteur d'efflux rénal MRP2, du transporteur d'efflux hépatique BSEP, des transporteurs de la captation hépatique OATP1B1, OATP1B3, OCT1, et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur des transporteurs de la captation rénale OAT1 et OCT2 ni du transporteur d'efflux rénal MATE1. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes CYP et UGT1A1.

Le velpatasvir est un inhibiteur des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1, et sa participation à des interactions médicamenteuses avec ces transporteurs est principalement limitée au processus d'absorption. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs hépatiques OATP1A2 ou OCT1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3 ou MATE1, ni des enzymes CYP ou UGT1A1.

Le voxilaprèvir est un inhibiteur des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3, et sa participation à des interactions médicamenteuses avec ces transporteurs est principalement limitée au processus d'absorption. L'administration concomitante de VOSEVI

avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs pourrait affecter l'exposition à ces médicaments. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le voxilaprèvir n'est pas un inhibiteur du transporteur hépatique OCT1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3 ou MATE1, ni des enzymes CYP ou UGT1A1.

Potentiel d'autres médicaments d'affecter VOSEVI

Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir sont des substrats des transporteurs d'efflux de médicaments P-gp et BCRP, tandis que le GS-331007 n'en est pas un. Le GS-331007 n'est pas un substrat pour les transporteurs rénaux, y compris les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3, ou le transporteur de cations organiques OCT2. Le voxilaprèvir et, dans une moindre mesure, le velpatasvir, sont aussi des substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3. *In vitro*, un faible nombre de rotations du métabolisme du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 et un faible nombre de rotations du métabolisme du voxilaprèvir principalement par le CYP3A4 ont été observés.

Les médicaments qui sont des inducteurs de la P-gp et (ou) des inducteurs modérés à puissants du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex., millepertuis ou carbamazépine) peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de sofosbuvir, de velpatasvir et (ou) de voxilaprèvir, entraînant ainsi une réduction de l'effet thérapeutique de VOSEVI. L'administration concomitante de VOSEVI avec le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampine et le millepertuis est contre-indiquée et l'administration concomitante avec la carbamazépine n'est pas recommandée (voir les sections **2 CONTRE-INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de la P-gp et (ou) de la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, du velpatasvir et (ou) du voxilaprèvir sans augmenter la concentration plasmatique de GS-331007. L'administration en concomitance avec des médicaments qui inhibent l'OATP peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de voxilaprèvir. Les médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique du velpatasvir et (ou) du voxilaprèvir. VOSEVI peut être administré en association avec des inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP et du CYP. L'utilisation d'inhibiteurs puissants de l'OATP avec VOSEVI n'est pas recommandée.

Le **Tableau 7** fournit une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur les études menées sur VOSEVI ou sur ses composants (sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprèvir) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses prévisibles avec VOSEVI. Le tableau n'est pas exhaustif (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

| Classe thérapeutique du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration ^b | Effet clinique/recommandation |
|--|---|---|
| Anticonvulsivants : | | |
| carbamazépine ^c phénytoïne phénobarbital oxcarbazépine | ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir | L'administration concomitante de VOSEVI avec la phénytoïne ou le phénobarbital est contre-indiquée. L'administration concomitante de VOSEVI avec la carbamazépine ou l'oxcarbazépine n'est pas recommandée. L'administration de ces anticonvulsivants avec VOSEVI peut faire diminuer significativement la concentration du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir, et peut entraîner la perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI. |
| Antimycobactériens : | | |
| rifabutine ^c rifampine ^c rifapentine | ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir | L'administration concomitante de VOSEVI avec la rifampine est contre-indiquée. L'administration concomitante de VOSEVI avec la rifabutine ou la rifapentine n'est pas recommandée. L'administration concomitante de VOSEVI avec ces antimycobactériens peut faire diminuer significativement les concentrations du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir, et peut entraîner la perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI. |
| Antirétroviraux : | | |
| atazanavir ^c lopinavir | ↑ voxilaprévir | L'administration concomitante de VOSEVI avec des traitements contenant de l'atazanavir ou du lopinavir n'est pas recommandée. Il a été possible de constater que l'administration concomitante de ces antirétroviraux avec VOSEVI peut substantiellement augmenter les concentrations plasmatiques du voxilaprévir, un effet dont l'innocuité n'a pas été établie. |
| éfavirenz ^c | ↓ velpatasvir ↓ voxilaprévir | L'administration concomitante de VOSEVI et de traitements contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée. L'administration concomitante de l'éfavirenz avec VOSEVI peut faire diminuer substantiellement les concentrations du velpatasvir et du voxilaprévir, et peut entraîner la perte de l'effet thérapeutique de VOSEVI. |
| fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) ^c | ↑ ténofovir | Surveiller la survenue d'effets indésirables associés au ténofovir chez les patients recevant VOSEVI en concomitance avec un traitement contenant du ténofovir DF. Consultez les monographies des produits contenant du ténofovir DF pour obtenir des recommandations sur la surveillance de la fonction rénale. |

| Classe thérapeutique du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration ^b | Effet clinique/recommandation |
|---|---|--|
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : | | |
| atorvastatine ^c | ↑ atorvastatine | L'administration concomitante de VOSEVI avec l'atorvastatine peut augmenter la concentration d'atorvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. L'atorvastatine peut être administrée avec VOSEVI à une dose qui ne dépasse pas 10 mg d'atorvastatine. La surveillance des signes et symptômes de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, pendant l'utilisation concomitante de l'atorvastatine avec VOSEVI peut être nécessaire. |
| fluvastatine lovastatine simvastatine | ↑ fluvastatine ↑ lovastatine ↑ simvastatine | L'administration concomitante de VOSEVI avec la fluvastatine, la lovastatine et la simvastatine peut augmenter les concentrations de ces statines, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. Utiliser la plus faible dose de statine approuvée. Si des doses plus élevées sont nécessaires, utiliser la dose la plus faible de statine nécessaire selon une évaluation des risques et des bienfaits. La surveillance des signes et symptômes de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, pendant l'utilisation concomitante de statines avec VOSEVI peut être nécessaire. |
| pravastatine ^c | ↑ pravastatine | Il a été possible de constater que l'administration concomitante de VOSEVI avec de la pravastatine fait augmenter la concentration de pravastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. La pravastatine peut être administrée en association avec VOSEVI à une dose n'excédant pas 40 mg. La surveillance des signes et symptômes de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, pendant l'utilisation concomitante de la pravastatine avec VOSEVI peut être nécessaire. |
| rosuvastatine ^c | ↑ rosuvastatine | L'administration concomitante de VOSEVI avec de la rosuvastatine est contre-indiquée. L'administration concomitante de VOSEVI peut augmenter significativement la concentration de rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. |

| Classe thérapeutique du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration ^b | Effet clinique/recommandation |
|---|---|--|
| Immunosuppresseurs : | | |
| cyclosporine ^c | ↑ voxilaprèvir | L'administration concomitante de VOSEVI avec la cyclosporine n'est pas recommandée. Il a été possible de constater que l'administration concomitante de voxilaprèvir avec de la cyclosporine fait augmenter substantiellement la concentration plasmatique de voxilaprèvir, un effet dont l'innocuité n'a pas été établie. |
| Contraceptifs oraux : | | |
| médicaments contenant de l'éthinylestradiol | ↔ | La co-administration de VOSEVI avec des médicaments contenant de l'éthinylestradiol peut augmenter le risque d'élévations d'ALT. La surveillance de l'ALT peut être envisagée. |

- a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.
b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = aucun effet.
c. Ces interactions ont été étudiées chez les adultes en santé.

Médicaments sans interaction cliniquement significative avec VOSEVI

Selon les études sur les interactions médicamenteuses menées avec les composants de VOSEVI (sofosbuvir, velpatasvir et [ou] voxilaprèvir) ou sur VOSEVI, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque VOSEVI est administré en association avec les médicaments suivants : cobicistat, darunavir, dolutégravir, elvitégravir, emtricitabine, gemfibrozil, kétoconazole, méthadone, raltégravir, rilpivirine, ritonavir, tacrolimus (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Autres formes d'interactions**), ténofovir alafénamide, ou voriconazole (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Évaluation des interactions médicamenteuses**).

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., des inhibiteurs de la calcineurine et le tacrolimus) 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.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir et au voxilaprèvir sont présentés au [Tableau 8](#). Les effets du sofosbuvir, du velpatasvir, du voxilaprèvir, de l'association sofosbuvir/velpatasvir ou de VOSEVI sur l'exposition au médicament administré en concomitance sont présentés au [Tableau 9](#).

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir et de son principal métabolite circulant GS-331007, ainsi que du velpatasvir et du voxilaprèvir en présence du médicament administré en concomitance^a

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprèvir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00 | | | |
|---------------------------------------|--|---|--------------------------|----|---|----------------------|----------------------|------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | Composant | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Agents réducteurs de l'acidité | | | | | | | | |
| Famotidine | 40, dose unique administrée en même temps que VOSEVI | SOF/VEL/VOX | 400/100/100, dose unique | 35 | sofosbuvir | 0,96 (0,85, 1,09) | 0,94 (0,88, 1,00) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,08 (1,03, 1,12) | 1,04 (1,02, 1,06) | ND |
| | | | | | velpatasvir | 0,91 (0,83, 1,00) | 0,90 (0,79, 1,01) | ND |
| | | | | | voxilaprèvir | 0,90 (0,81, 1,00) | 0,98 (0,90, 1,06) | ND |
| | 40, dose unique administrée 12 heures avant VOSEVI | SOF/VEL/VOX | 400/100/100, dose unique | 36 | sofosbuvir | 0,93 (0,82, 1,05) | 0,87 (0,82, 0,92) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,14 (1,10, 1,19) | 1,01 (0,99, 1,03) | ND |
| | | | | | velpatasvir | 0,87 (0,79, 0,95) | 0,85 (0,75, 0,96) | ND |
| | | | | | voxilaprèvir | 0,90 (0,81, 1,01) | 0,94 (0,87, 1,03) | ND |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL)/voxilaprèvir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00 | | | |
|---------------------------------------|---|---|---------------------------------|--------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | Composant | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Oméprazole | 20, une fois par jour 2 heures avant VOSEVI | SOF/VEL/ VOX | 400/100/ 100, dose unique | | 34 | sofosbuvir | 0,77 (0,65, 0,91) | 0,73 (0,67, 0,79) |
| | | | | GS-331007 | | 1,27 (1,20, 1,34) | 0,97 (0,94, 1,01) | ND |
| | | | | velpatasvir | | 0,43 (0,38, 0,49) | 0,46 (0,41, 0,52) | ND |
| | | | | voxilaprèvir | | 0,76 (0,69, 0,85) | 0,80 (0,74, 0,87) | ND |
| | 20, une fois par jour 4 heures après VOSEVI | SOF/VEL/ VOX | 400/100/ 100, dose unique | 34 | sofosbuvir | 0,94 (0,83, 1,06) | 0,82 (0,77, 0,87) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,19 (1,13, 1,26) | 0,99 (0,97, 1,01) | ND |
| | | | | | velpatasvir | 0,49 (0,43, 0,55) | 0,49 (0,43, 0,55) | ND |
| | | | | | voxilaprèvir | 1,08 (0,96, 1,22) | 0,95 (0,88, 1,03) | ND |
| Anticonvulsivants | | | | | | | | |
| Carbamazépine | 300, deux fois par jour | SOF | 400, dose unique | 24 | sofosbuvir | 0,52 (0,43, 0,62) | 0,52 (0,46, 0,59) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,04 (0,97, 1,11) | 0,99 (0,94, 1,04) | ND |
| Antifongiques | | | | | | | | |
| Kétoconazole | 200, deux fois par jour | VEL | 100, dose unique | 12 | velpatasvir | 1,29 (1,02, 1,64) | 1,71 (1,35, 2,18) | ND |
| Voriconazole | 200, deux fois par jour | VOX | 100, dose unique | 24 | voxilaprèvir | 1,13 (0,98, 1,31) | 1,84 (1,66, 2,03) | ND |
| Antihyperlipémiants | | | | | | | | |
| Gemfibrozil | 600, deux fois par jour | VOX | 100, dose unique | 24 | voxilaprèvir | 0,98 (0,85, 1,13) | 1,11 (1,01, 1,23) | ND |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL)/voxilaprèvir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00 | | | |
|---------------------------------------|-------------|---|-------------|---|---|------------------|-----|------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | Composant | C _{max} | ASC | C _{min} |

Antimycobactériens

| | | | | | | | | |
|------------|------------------------|-----|------------------|----|--------------|------------------------|-----------------------|----|
| Rifabutine | 300, une fois par jour | SOF | 400, dose unique | 20 | sofosbuvir | 0,64 (0,53, 0,77) | 0,76 (0,63, 0,91) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,15 (1,03, 1,27) | 1,03 (0,95, 1,12) | ND |
| Rifampine | 600, une fois par jour | SOF | 400, dose unique | 17 | sofosbuvir | 0,23 (0,19, 0,29) | 0,28 (0,24, 0,32) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,23 (1,14, 1,34) | 0,95 (0,88, 1,03) | ND |
| | | VEL | 100, dose unique | 12 | velpatasvir | 0,29 (0,23, 0,37) | 0,18 (0,15, 0,22) | ND |
| | | VOX | 100, dose unique | | voxilaprèvir | 0,91 (0,76, 1,10) | 0,27 (0,23, 0,31) | ND |
| | 600, dose unique | VEL | 100, dose unique | 12 | velpatasvir | 1,28 (1,05, 1,56) | 1,46 (1,17, 1,83) | ND |
| | | VOX | 100, dose unique | 24 | voxilaprèvir | 11,10 (8,23, 14,98) | 7,91 (6,20, 10,09) | ND |

Antirétroviraux contre le VIH

| | | | | | | | | |
|------------------------|------------------------|-------------|--------------------------|----|--------------|----------------------|----------------------|----|
| Atazanavir + ritonavir | 300 + 100, dose unique | SOF/VEL/VOX | 400/100/100, dose unique | 15 | sofosbuvir | 1,29 (1,09, 1,52) | 1,40 (1,25, 1,57) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,05 (0,99, 1,12) | 1,25 (1,16, 1,36) | ND |
| | | | | | velpatasvir | 1,29 (1,07, 1,56) | 1,93 (1,58, 2,36) | ND |
| | | | | | voxilaprèvir | 4,42 (3,65, 5,35) | 4,31 (3,76, 4,93) | ND |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL)/voxilaprévir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprévir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00 | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|--------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | Composant | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Darunavir + ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF | 800 + 100 + 200/300, une fois par jour | SOF/VEL/VOX + VOX | 400/100/100 + 100, une fois par jour | | 29 | sofosbuvir | 0,70 (0,62, 0,78) | 0,78 (0,73, 0,83) |
| | | | | GS-331007 | | 1,06 (1,01, 1,10) | 1,15 (1,12, 1,19) | ND |
| | | | | velpatasvir | | 0,78 (0,73, 0,84) | 0,95 (0,88, 1,02) | 1,16 (1,07, 1,26) |
| | | | | voxilaprévir | | 1,72 (1,51, 1,97) | 2,43 (2,15, 2,75) | 4,00 (3,44, 4,65) |
| Dolutégravir | 50, une fois par jour | SOF/VEL | 400/100, une fois par jour | 24 | sofosbuvir | 0,88 (0,80, 0,98) | 0,92 (0,85, 0,99) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,01 (0,93, 1,10) | 0,99 (0,97, 1,01) | 0,99 (0,97, 1,01) |
| | | | | | velpatasvir | 0,94 (0,86, 1,02) | 0,91 (0,84, 0,98) | 0,88 (0,82, 0,94) |
| Éfavirenz/ emtricitabine/ ténofovir DF ^b | 600/200/300, une fois par jour | SOF/VEL | 400/100, une fois par jour | 14 | sofosbuvir | 1,38 (1,14, 1,67) | 0,97 (0,83, 1,14) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 0,86 (0,80, 0,93) | 0,90 (0,85, 0,96) | 1,01 (0,95, 1,07) |
| | | | | | velpatasvir | 0,53 (0,43, 0,64) | 0,47 (0,39, 0,57) | 0,43 (0,36, 0,52) |
| Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide ^c | 150/150/200/10, une fois par jour | SOF/VEL/VOX + VOX | 400/100/100 + 100, une fois par jour | 29 | sofosbuvir | 1,27 (1,09, 1,48) | 1,22 (1,12, 1,32) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 1,28 (1,25, 1,32) | 1,43 (1,39, 1,47) | ND |
| | | | | | velpatasvir | 0,96 (0,89, 1,04) | 1,16 (1,06, 1,27) | 1,46 (1,30, 1,64) |
| | | | | | voxilaprévir | 1,92 (1,63, 2,26) | 2,71 (2,30, 3,19) | 4,50 (3,68, 5,50) |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL)/voxilaprévir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprévir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00 | | | |
|---|---|---|--|--------------|---|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | Composant | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir alafénamide ^d | 200/25/25, une fois par jour | SOF/VEL/ VOX + VOX | 400/100/ 100 + 100, une fois par jour | | 30 | sofosbuvir | 0,95 (0,86, 1,05) | 1,01 (0,97, 1,06) |
| | | | | GS-331007 | | 1,02 (0,98, 1,06) | 1,04 (1,01, 1,06) | ND |
| | | | | velpatasvir | | 1,05 (0,96, 1,16) | 1,01 (0,94, 1,07) | 1,01 (0,95, 1,09) |
| | | | | voxilaprévir | | 0,96 (0,84, 1,11) | 0,94 (0,84, 1,05) | 1,02 (0,92, 1,12) |
| Raltégravir + emtricitabine/ ténofovir DF | 400, deux fois par jour + 200/300, une fois par jour | SOF/VEL | 400/100, une fois par jour | 30 | sofosbuvir | 1,09 (0,97, 1,23) | 1,16 (1,07, 1,25) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 0,95 (0,91, 0,98) | 1,03 (1,00, 1,06) | 1,08 (1,04, 1,13) |
| | | | | | velpatasvir | 0,97 (0,87, 1,08) | 0,98 (0,88, 1,10) | 0,97 (0,87, 1,07) |
| Immunosuppresseurs | | | | | | | | |
| Cyclosporine | 600, dose unique | SOF | 400, dose unique | 19 | sofosbuvir | 2,54 (1,87, 3,45) | 4,53 (3,26, 6,30) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 0,60 (0,53, 0,69) | 1,04 (0,90, 1,20) | ND |
| | | VEL | 100, dose unique | 12 | velpatasvir | 1,56 (1,22, 2,01) | 2,03 (1,51, 2,71) | ND |
| | | VOX | 100, dose unique | 25 | voxilaprévir | 19,02 (14,12, 25,62) | 9,39 (7,37, 11,96) | ND |
| Tacrolimus | 5, dose unique | SOF | 400, dose unique | 16 | sofosbuvir | 0,97 (0,65, 1,43) | 1,13 (0,81, 1,57) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 0,97 (0,83, 1,14) | 1,00 (0,87, 1,13) | ND |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprèvir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du sofosbuvir, de GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir avec/sans le médicament administré en concomitance Aucun effet = 1,00 | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|------------------------|----|---|----------------------|----------------------|------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | Composant | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Agonistes des opiacés | | | | | | | | |
| Méthadone | 30 à 130, une fois par jour | SOF | 400, une fois par jour | 14 | sofosbuvir | 0,95 (0,68, 1,33) | 1,30 (1,00, 1,69) | ND |
| | | | | | GS-331007 | 0,73 (0,65, 0,83) | 1,04 (0,89, 1,22) | ND |

ND = non disponible/sans objet

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- Administré sous la forme d'ATRIPLA^{MD} (combinaison à dose fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF).
- Administré sous la forme de GENVOYA^{MD} (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Administré sous la forme d'ODEFSEY^{MC} (régime à comprimé unique à dose fixe d'emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide).

Tableau 9. Variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de sofosbuvir, de velpatasvir, de voxilaprèvir ou de VOSEVI^a

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprèvir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec/sans le sofosbuvir, le velpatasvir, le voxilaprèvir ou VOSEVI Aucun effet = 1,00 | | |
|---------------------------------------|-------------------|---|--------------------------------|----|---|----------------------|------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Anti-arythmiques | | | | | | | |
| Digoxine | 0,25, dose unique | VEL | 100, une fois par jour | 21 | 1,88 (1,71, 2,08) | 1,34 (1,13, 1,60) | ND |
| Anticoagulants | | | | | | | |
| Dabigatran étexilate | 75, dose unique | SOF/VEL/VOX + VOX | 400/100/100 + 100, dose unique | 36 | 2,87 (2,61, 3,15) | 2,61 (2,41, 2,82) | ND |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/ velpatasvir (VEL)/ voxilaprévir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec/sans le sofosbuvir, le velpatasvir, le voxilaprévir ou VOSEVI Aucun effet = 1,00 | | |
|---|--|---|--|----|--|----------------------|----------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| | | | | | | | |
| Antirétroviraux contre le VIH | | | | | | | |
| Darunavir + ritonavir + emtricitabine/ ténofovir DF ^b | darunavir 800, une fois par jour | SOF/VEL/ VOX + VOX | 400/100/ 100 + 100, une fois par jour | 29 | 0,89 (0,85, 0,94) | 0,86 (0,81, 0,91) | 0,66 (0,58, 0,74) |
| | ritonavir 100, une fois par jour | | | | 1,60 (1,47, 1,75) | 1,45 (1,35, 1,57) | 0,80 (0,72, 0,89) |
| | emtricitabine 200, une fois par jour | | | | 0,88 (0,82, 0,94) | 0,99 (0,96, 1,03) | 1,20 (1,15, 1,26) |
| | ténofovir DF 300, une fois par jour | | | | 1,48 (1,36, 1,61) | 1,39 (1,32, 1,46) | 1,47 (1,38, 1,56) |
| Dolutégravir | 50, une fois par jour | SOF/VEL | 400/100, une fois par jour | 24 | 1,06 (1,01, 1,11) | 1,06 (1,01, 1,13) | 1,04 (0,98, 1,10) |
| Éfavirenz/ emtricitabine/ ténofovir DF ^c | éfavirenz 600, une fois par jour | SOF/VEL | 400/100, une fois par jour | 15 | 0,81 (0,74, 0,89) | 0,85 (0,80, 0,91) | 0,90 (0,85, 0,95) |
| | emtricitabine 200, une fois par jour | | | | 1,07 (0,98, 1,18) | 1,07 (1,00, 1,14) | 1,10 (0,97, 1,25) |
| | ténofovir DF 300, une fois par jour | | | | 1,77 (1,53, 2,04) | 1,81 (1,68, 1,94) | 2,21 (2,00, 2,43) |
| Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide ^d | elvitégravir 150, une fois par jour | SOF/VEL/ VOX + VOX | 400/100/ 100 + 100, une fois par jour | 29 | 0,79 (0,75, 0,85) | 0,94 (0,88, 1,00) | 1,32 (1,17, 1,49) |
| | cobicistat 150, une fois par jour | | | | 1,23 (1,18, 1,28) | 1,50 (1,44, 1,58) | 3,50 (3,01, 4,07) |
| | emtricitabine 200, une fois par jour | | | | 0,87 (0,84, 0,91) | 0,96 (0,94, 0,99) | 1,14 (1,09, 1,20) |
| | ténofovir alafénamide 10, une fois par jour | | | | 0,79 (0,68, 0,92) | 0,93 (0,85, 1,01) | ND |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL)/voxilaprèvir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec/sans le sofosbuvir, le velpatasvir, le voxilaprèvir ou VOSEVI Aucun effet = 1,00 | | |
|---|---|---|---|----------------------|---|----------------------|----------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir alafénamide ^e | emtricitabine 200, une fois par jour | SOF/VEL/ VOX + VOX | 400/100/ 100 + 100, une fois par jour | | 30 | 0,88 (0,83, 0,93) | 0,93 (0,90, 0,96) |
| | rilpivirine 25, une fois par jour | | | 0,79 (0,74, 0,84) | | 0,80 (0,76, 0,85) | 0,82 (0,77, 0,87) |
| | ténofovir alafénamide 25, une fois par jour | | | 1,32 (1,17, 1,48) | | 1,52 (1,43, 1,61) | ND |
| Raltégravir + emtricitabine/ ténofovir DF | emtricitabine 200, une fois par jour | SOF/VEL | 400/100, une fois par jour | 30 | 1,08 (1,04, 1,12) | 1,05 (1,03, 1,07) | 1,02 (0,97, 1,08) |
| | ténofovir DF 300, une fois par jour | | | | 1,46 (1,39, 1,54) | 1,40 (1,34, 1,45) | 1,70 (1,61, 1,79) |
| | raltégravir 400, deux fois par jour | | | | 1,03 (0,74, 1,43) | 0,97 (0,73, 1,28) | 0,79 (0,42, 1,48) |
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase | | | | | | | |
| Atorvastatine | 40, dose unique | SOF/VEL | 400/100, une fois par jour | 26 | 1,68 (1,49, 1,89) | 1,54 (1,45, 1,64) | ND |
| Pravastatine | 40, dose unique | SOF/VEL/ VOX + VOX | 400/100/ 100 + 100, une fois par jour | 19 | 1,89 (1,53, 2,34) | 2,16 (1,79, 2,60) | ND |
| Rosuvastatine | 10, dose unique | SOF/VEL/ VOX + VOX | 400/100/ 100 + 100, une fois par jour | 19 | 18,88 (16,23, 21,96) | 7,39 (6,68, 8,18) | ND |
| Immunosuppresseurs | | | | | | | |
| Cyclosporine | 600, dose unique | SOF | 400, dose unique | 19 | 1,06 (0,94, 1,18) | 0,98 (0,85, 1,14) | ND |
| | | VEL | 100, dose unique | 12 | 0,92 (0,82, 1,02) | 0,88 (0,78, 1,00) | ND |
| | | VOX | 100, dose unique | 24 | 0,95 (0,88, 1,03) | 0,94 (0,84, 1,06) | ND |

| Médicament administré en concomitance | | Sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL)/voxilaprévir (VOX) | | N | Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec/sans le sofosbuvir, le velpatasvir, le voxilaprévir ou VOSEVI Aucun effet = 1,00 | | |
|---------------------------------------|----------------|---|------------------------|---|---|----------------------|----------------------|
| Médicament | Dosage (mg) | Composant actif | Dosage (mg) | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Tacrolimus | 5, dose unique | SOF | 400, une fois par jour | | 16 | 0,73 (0,59, 0,90) | 1,09 (0,84, 1,40) |

Contraceptifs oraux

| | | | | | | | |
|-----------------------|--|-----------------------|--|----|----------------------|----------------------|----------------------|
| Norelgestromine | norgestimate 0,180/0,215/ 0,250/ | SOF/VEL/ VOX + VOX | 400/100/ 100 + 100, une fois par jour | 15 | 1,08 (0,98, 1,19) | 1,07 (1,03, 1,12) | 1,14 (1,07, 1,21) |
| Norgestrel | éthinyll estradiol | | | | 1,15 (1,08, 1,22) | 1,15 (1,06, 1,25) | 1,22 (1,11, 1,33) |
| Éthinyll estradiol | 0,025, une fois par jour | | | | 1,21 (1,06, 1,38) | 1,05 (0,97, 1,15) | 0,93 (0,83, 1,04) |

Agonistes des opiacés

| | | | | | | | |
|-------------|-----------------------------------|-----|---------------------------|----|----------------------|----------------------|----------------------|
| R-Méthadone | 30 à 130, une fois par jour | SOF | 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 | | SOF | 400, une fois par jour | 14 | 0,95 (0,79, 1,13) | 0,95 (0,77, 1,17) | 0,95 (0,74, 1,22) |

ND = non disponible/sans objet

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- Comparaison fondée sur les expositions avec une administration sous la forme de darunavir + ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF.
- Administré sous la forme d'ATRIPLA (association à doses fixes d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF).
- Administré sous la forme de GENVOYA (régime à comprimé unique à dose fixe d'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Administré sous la forme d'ODEFSEY (régime à comprimé unique à dose fixe d'emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide).

9.5 Interactions médicament-aliment

VOSEVI doit être pris avec de la nourriture. La nourriture augmente la biodisponibilité de VOSEVI (voir les sections **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **4.2 Dose recommandée et modification posologique** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **10.3 Pharmacocinétique**).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de VOSEVI avec le millepertuis est contre-indiquée.

L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur de la P-gp et un inducteur puissant du CYP, peut diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir, ce qui risque d'entraîner une perte d'effet thérapeutique. Voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Généralités**, **Administration avec des inducteurs de la P-gp ou des inducteurs modérés à puissants du CYP** et **2 CONTRE-INDICATIONS**.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions de VOSEVI avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

VOSEVI

VOSEVI est un traitement pangénotypique à comprimé unique à dose fixe de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprèvir.

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de la polymérase NS5B analogue nucléotidique. Le velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique de la NS5A du VHC. Le voxilaprèvir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A.

Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir présentent une puissance et une spécificité élevées en tant qu'agents individuels contre le VHC et en tant que composés qui ciblent respectivement les protéines NS5B, NS5A et NS3/4A du VHC. Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir exercent chacun individuellement une activité inhibitrice puissante et à large spectre contre les génotypes 1 à 6 du VHC. *In vitro*, l'association de sofosbuvir et de velpatasvir, l'association de sofosbuvir et de voxilaprèvir, ou l'association de velpatasvir et de voxilaprèvir ont eu une interaction antivirale additive. Aucun antagonisme antiviral ni toxicité cellulaire exacerbée n'a été observé avec l'une ou l'autre des associations à 2 médicaments.

Sofosbuvir

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de la polymérase NS5B ARN-dépendante du virus de l'hépatite C. Le sofosbuvir est un promédicament, un nucléotide pyrimidique monophosphorylé qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique.

Velpatasvir

Le velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, ce qui est essentiel pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. Les études *in vitro* de la sélection de résistance et de la résistance croisée indiquent que le velpatasvir cible la NS5A comme son mode d'action.

Voxilaprèvir

Le voxilaprèvir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC. Le voxilaprèvir agit comme un inhibiteur réversible non covalent de la protéase NS3/4A.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur l'électrocardiogramme

L'administration de doses supratherapeutiques de sofosbuvir (1 200 mg), de velpatasvir (500 mg) ou de voxilaprèvir (900 mg) [individuellement] n'a montré aucun effet sur l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

L'ASC du sofosbuvir et celle de GS-331007 augmentent de façon presque proportionnelle dans la plage des doses allant de 200 à 1 200 mg. L'ASC du velpatasvir augmente de façon plus que proportionnelle de 5 à 50 mg, et de façon moins que proportionnelle de 50 à 450 mg, ce qui indique que l'absorption du velpatasvir est limitée par la solubilité. L'ASC du voxilaprèvir (étudiée chez des sujets non à jeun) augmente de façon plus que proportionnelle dans l'éventail des doses allant de 100 à 900 mg.

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de VOSEVI sont présentées dans le [Tableau 10](#). Les paramètres pharmacocinétiques de doses multiples pour le sofosbuvir et son métabolite, GS-331007, le velpatasvir et le voxilaprèvir sont présentés dans le [Tableau 11](#).

Tableau 10. Propriétés pharmacocinétiques des composants de VOSEVI

| | | Sofosbuvir | Velpatasvir | Voxilaprèvir | |
|---|--|--|---|---|---------|
| Absorption | | | | | |
| T _{max} (h) | | 2 | 4 | 4 | |
| Effet des aliments (par rapport au jeûne) ^a | Faible teneur en matières grasses, en calories ^b | ASC _{tau} | ↑ 119 % | ↑ 181 % | ↑ 131 % |
| | | C _{max} | ↑ 73 % | ↑ 187 % | ↑ 147 % |
| | Teneur modérée en matières grasses, en calories ^b | ASC _{tau} | ↑ 146 % | ↑ 142 % | ↑ 223 % |
| | | C _{max} | ↑ 76 % | ↑ 146 % | ↑ 259 % |
| | Teneur élevée en matières grasses, en calories ^c | ASC _{tau} | ↑ 64 % | ↑ 41 % | ↑ 542 % |
| | | C _{max} | ↑ 9 % | ↑ 37 % | ↑ 679 % |
| Distribution | | | | | |
| % lié aux protéines plasmatiques humaines | | 61-65 | > 99 | > 99 | |
| Rapport sang/plasma | | 0,7 | 0,5-0,7 | 0,5-0,8 | |
| Métabolisme | | | | | |
| Métabolisme | | Cathepsine A CES1 HINT1 | CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4 | CYP3A4 | |
| Élimination | | | | | |
| Principale voie d'élimination | | SOF : métabolisme GS-331007 ^d : filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active | Excrétion biliaire de la molécule mère (77 %) | Excrétion biliaire de la molécule mère (40 %) | |
| t _{1/2} (h) ^e | | SOF : 0,5 GS-331007 ^d : 29 | 17 | 33 | |
| % de la dose excrété dans l'urine ^f | | 80 ^g | 0,4 | 0 | |
| % de la dose excrété dans les matières fécales ^f | | 14 | 94 | 94 | |

CES1 = carboxylestérase 1; HINT1 = histidine triad nucleotide-binding protein 1.

a. Les valeurs font référence à l'augmentation (%) de l'exposition géométrique moyenne.

b. Administration unique concomitante du comprimé à dose fixe contenant l'association sofosbuvir/velpatasvir à 400 mg/100 mg + comprimé de voxilaprèvir à 100 mg.

c. Administration d'une dose unique de VOSEVI.

d. GS-331007 est le principal métabolite nucléotidique circulant du SOF.

e. t_{1/2} Les valeurs font référence à la demi-vie d'élimination médiane plasmatique terminale.

f. Administration d'une dose unique de [¹⁴C] SOF, [¹⁴C] VEL, [¹⁴C] VOX dans des études de bilan de masse.

g. Principalement sous la forme de GS-331007.

Tableau 11. Paramètres pharmacocinétiques de doses multiples pour le sofosbuvir et son métabolite, GS-331007, le velpatasvir et le voxilaprèvir après administration orale à des adultes infectés par le VHC

| Paramètre Moyenne (%CV) | Sofosbuvir ^a | GS-331007 ^b | Velpatasvir ^c | Voxilaprèvir ^d |
|---|-------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
| C _{max} (nanogramme par mL) | 678 (35,4) | 744 (28,3) | 311 (56,1) | 192 (85,8) |
| ASC _{tau} (nanogramme•h par mL) | 1 665 (30,1) | 12 834 (29,0) | 4 041 (48,6) | 2 577 (73,7) |
| C _{min} (nanogramme par mL) | ND | ND | 51 (64,7) | 47 (82,0) |

CV = Coefficient de variation; SO = Sans objet.

a. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1 038.

b. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1 593.

c. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1 595.

d. Dans la population d'analyse de la pharmacocinétique, n = 1 591.

L'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du sofosbuvir et du GS-331007 étaient semblables chez les participants adultes en santé et chez les patients infectés par le VHC. Par rapport aux participants en santé, l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du velpatasvir étaient inférieures de 41 % et de 39 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC. Par rapport aux participants en santé, l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du voxilaprèvir ont chacune été supérieures de 260 % chez les patients infectés par le VHC. L'âge, le sexe, la race, l'IMC et la présence ou l'absence de cirrhose n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir ou au voxilaprèvir.

Absorption :

Après l'administration par voie orale de VOSEVI, la concentration plasmatique maximale médiane de sofosbuvir a été observée 2 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales médianes de GS-331007, de velpatasvir, et de voxilaprèvir ont été observées 4 heures après l'administration.

Effets des aliments

La biodisponibilité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir a augmenté après l'administration de VOSEVI en dose unique avec un repas à teneur élevée en matières grasses, en calories ou l'administration concomitante d'un comprimé à dose fixe contenant l'association sofosbuvir/velpatasvir + comprimé de voxilaprèvir avec un repas à faible teneur en matières grasses, à faible teneur en calories ou à teneur modérée en matières grasses, à teneur modérée en calories ([Tableau 10](#)).

Distribution :

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

La liaison du velpatasvir aux protéines plasmatiques humaines est > 99 % et est indépendante de la concentration du médicament sur une plage de 0,09 µg/mL à 1,8 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir marqué au [¹⁴C] à des sujets en santé, le rapport sang/plasma de la radioactivité associée au [¹⁴C] était compris entre 0,5 et 0,7.

La liaison du voxilaprèvir aux protéines plasmatiques humaines est approximativement > 99 %. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprèvir marqué au [¹⁴C] à des sujets en santé de sexe masculin, le rapport sang/plasma de la radioactivité associée au [¹⁴C] était compris entre 0,5 et 0,8.

Métabolisme :

Le sofosbuvir est métabolisé de façon importante dans le foie pour former son dérivé triphosphaté, l'analogue nucléosidique GS-461203, actif au plan pharmacologique. 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 sofosbuvir marqué au [¹⁴C], le GS-331007 représentait plus de 90 % de l'exposition systémique totale.

Le velpatasvir est principalement un substrat des CYP2B6, CYP2C8, et CYP3A4 avec un faible nombre de rotations. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir marqué au [¹⁴C] à des sujets en santé de sexe masculin, la majorité (> 98 %) de la radioactivité dans le plasma était attribuable à la molécule mère. Le velpatasvir non modifié est la principale espèce présente dans les fèces.

Le voxilaprèvir est principalement un substrat du CYP3A4 avec un faible nombre de rotations. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprèvir marqué au [¹⁴C], la majorité (environ 91 %) de la radioactivité dans le plasma était attribuable à la molécule mère. Le voxilaprèvir non modifié est la principale espèce présente dans les fèces.

Élimination :

Le sofosbuvir est principalement éliminé dans l'urine sous forme de GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après l'administration de VOSEVI étaient de 0,5 et de 29 heures, respectivement.

L'excrétion biliaire de la molécule mère était la principale voie d'élimination du velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration de VOSEVI était d'environ 17 heures.

L'excrétion biliaire de la molécule mère était la principale voie d'élimination du voxilaprèvir. La demi-vie terminale médiane du voxilaprèvir après l'administration de VOSEVI était d'environ 33 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

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

La pharmacocinétique de VOSEVI chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

- **Personnes âgées (65 ans et plus)**

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir ou au voxilaprèvir. Les essais cliniques sur VOSEVI comprenaient 74 patients âgés de 65 ans et plus (17 % du nombre total de patients dans les essais cliniques de phase 3 POLARIS-1 et POLARIS-4). Les taux de réponse observés chez les patients de 65 ans et plus étaient semblables à ceux des patients âgés de moins de 65 ans, dans tous les groupes de traitement.

- **Sexe**

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente entre les hommes et les femmes n'a été observée pour le sofosbuvir, le GS-331007, le velpatasvir ou le voxilaprèvir.

- **Origine ethnique**

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente selon la race n'a été observée pour le sofosbuvir, le GS-331007, le velpatasvir ou le voxilaprèvir.

- **Insuffisance hépatique**

Des études sur l'insuffisance hépatique ont été réalisées avec chacun des médicaments, le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg par jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh). Par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale, l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir a été supérieure de 126 % et de 143 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, respectivement, alors que l'ASC₀₋₂₄ du GS-331007 a été supérieure de 18 % et de 9 %, respectivement. On ne s'attend pas à ce qu'une insuffisance hépatique légère modifie de façon importante la pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007. L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (classe A de Child-Pugh) n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh). L'exposition plasmatique au velpatasvir (ASC_{inf}) était semblable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance hépatique grave et chez les sujets témoins dont la fonction hépatique était normale. L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (classe A de Child-Pugh) n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au velpatasvir.

La pharmacocinétique du voxilaprèvir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprèvir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh). Par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale, l'ASC_{inf} du voxilaprèvir a été supérieure de 299 % et de 500 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, respectivement. L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC a montré que les patients cirrhotiques (classe A de Child-Pugh) avaient une exposition au voxilaprèvir supérieure de 73 % à celle des patients sans cirrhose.

- **Insuffisance rénale**

Des études sur l'insuffisance rénale ont été réalisées avec chacun des médicaments, soit le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir.

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

Une hémodialyse peut éliminer avec efficacité (taux d'extraction de 53 %) le principal métabolite circulant GS-331007. Après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé environ 18 % de la dose administrée.

L'insuffisance rénale grave n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au velpatasvir. La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min selon Cockcroft-Gault). L'ASC et la C_{max} du velpatasvir étaient d'environ 50 % et 11 % plus élevées respectivement, chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave comparativement aux sujets témoins présentant une fonction rénale normale; ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

De plus, la pharmacocinétique du voxilaprèvir a été étudiée après l'administration d'une dose unique de 100 mg de voxilaprèvir chez des patients non infectés par le VHC souffrant d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min selon Cockcroft-Gault). L'ASC et la C_{max} du voxilaprèvir étaient plus élevées d'environ 71 % et 45 %, respectivement, chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave comparativement aux sujets témoins présentant une fonction rénale normale; ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. La pharmacocinétique du voxilaprèvir n'a

pas été étudiée chez des patients souffrant d'une IRT. Étant donné que le voxilaprèvir n'est pas éliminé par voie rénale, l'exposition au voxilaprèvir à la suite de l'administration de VOSEVI ne devrait pas être altérée de façon significative chez les patients infectés par le VHC et souffrant d'une IRT nécessitant une dialyse par rapport aux sujets dont la fonction rénale est normale. Aucun ajustement de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, quelle que soit sa gravité, y compris d'IRT nécessitant une dialyse.

La pharmacocinétique du sofosbuvir, celle de GS-331007 et celle du velpatasvir ont été étudiées chez des patients infectés par le VHC, souffrant d'une IRT nécessitant une dialyse et ayant reçu 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir une fois par jour pendant 12 semaines. Chez ces patients, les valeurs de l'ASC_{tau} du sofosbuvir, de GS-331007 et du velpatasvir à l'état d'équilibre étaient, respectivement, 81 %, 1 719 % et 41 % plus élevées que celles des sujets dont la fonction rénale était normale dans le cadre des essais de phases 2 et 3 portant sur le sofosbuvir et le velpatasvir.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au-dessous de 30 °C (86 °F).

- Ne délivrer que dans le contenant d'origine.
- Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation à suivre.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

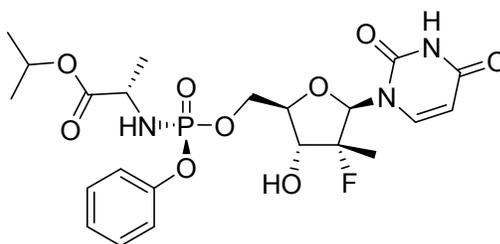
Nom propre : sofosbuvir

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

Formule moléculaire : C₂₂H₂₉FN₃O₉P

Masse moléculaire : 529,45

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect Le sofosbuvir est un solide cristallin blanc à blanc cassé.

Solubilité Le sofosbuvir est légèrement soluble dans l'eau.

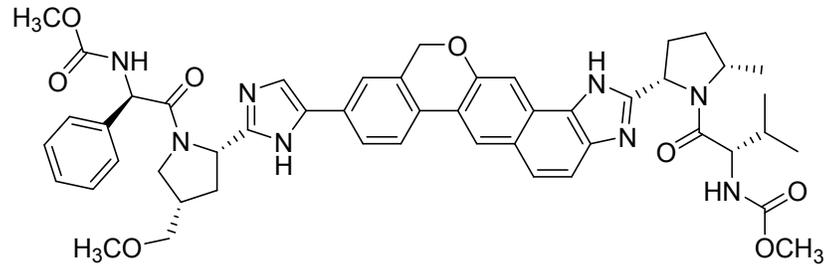
Nom propre : velpatasvir

Nom chimique : Méthyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoyl]-5-méthylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochroméno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-4-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phényléthyl}carbamate

Formule moléculaire : C₄₉H₅₄N₈O₈

Masse moléculaire : 883,00

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

| | |
|------------|--|
| Aspect | Le velpatasvir est un solide blanc à écru ou jaune. |
| Solubilité | Le velpatasvir est presque insoluble (< 0,1 mg/mL) à un pH supérieur à 5, légèrement soluble (3,6 mg/mL) à un pH de 2,0, et soluble (> 36 mg/mL) à un pH de 1,2. |

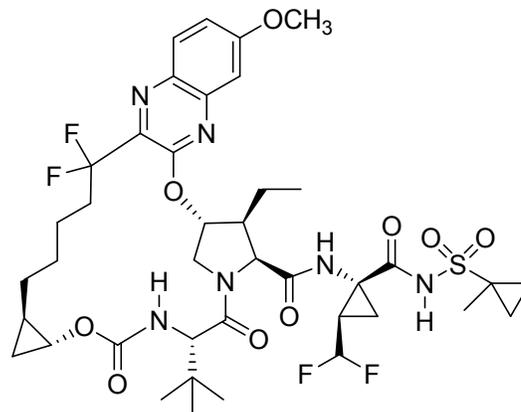
Nom propre : **voxilaprévir**

Nom chimique : (1*aR*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22*aR*)-5-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluorométhyl)-1-[(1-méthylcyclopropanesulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-9-éthyl-18,18-difluoro-14-méthoxy-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tétradécahydro-8*H*-7,10-méthanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadécino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

Formule moléculaire : C₄₀H₅₂F₄N₆O₉S (non solvatée)

Masse moléculaire : 868,9 (non solvatée)

Formule de structure :



La substance pharmaceutique du voxilaprévir est produite par la cristallisation, l'isolation et le séchage de l'acétate d'éthyle solvaté du voxilaprévir.

Propriétés physicochimiques :

| | |
|------------|---|
| Aspect | Le voxilaprévir est un solide blanc à brun clair. |
| Solubilité | Le voxilaprévir est légèrement hygroscopique à hygroscopique. Le voxilaprévir est presque insoluble (moins de 0,1 mg/mL) à un pH inférieur à 6,8. |

14 ESSAIS CLINIQUES

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

L'efficacité de VOSEVI a été évaluée dans le cadre de deux essais de phase 3 dont les données portent sur un total de 445 patients qui avaient déjà reçu un AAD, étaient infectés par le VHC de génotype 1 à 6 et étaient non cirrhotiques ou avaient une cirrhose compensée.

La réponse virologique soutenue (RVS12), définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) à 12 semaines après l'arrêt du traitement, était le critère d'évaluation principal pour déterminer le taux de guérison du VHC. Les valeurs sériques d'ARN du VHC ont été mesurées lors des essais cliniques en utilisant le test de détection et de quantification de l'ARN du VHC COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (version 2.0) avec une LIQ de 15 UI par mL.

Adultes ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-1)

Plan de l'essai

Le plan de l'essai POLARIS-1 est décrit dans le [Tableau 12](#). Les patients infectés par le VHC de génotype 1 ont été répartis aléatoirement dans chaque groupe dans un rapport de 1:1. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose. Les patients infectés par le VHC de tous les autres génotypes ont été affectés au groupe recevant VOSEVI pendant 12 semaines.

Tableau 12. Résumé du plan de l'essai mené auprès de patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

| Plan de l'essai | Posologie et voie d'administration | Traitement | Durée totale |
|---|--|------------|--------------|
| Phase 3, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique | VOSEVI (400 mg/100 mg/100 mg), QD, PO | VOSEVI | 12 semaines |
| | ou Placebo, QD, PO | Placebo | 12 semaines |

PO = par voie orale; QD = une fois par jour.

Données démographiques et autres caractéristiques initiales

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients dans l'étude POLARIS-1 étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement et sont résumées dans le [Tableau 13](#). Dans l'essai POLARIS-1, les traitements antérieurs par des AAD contenaient les inhibiteurs de la NS5A suivants : le lédipasvir (51 %), le daclatasvir (27 %), l'ombitasvir (11 %), le velpatasvir (7 %) et l'elbasvir (3 %).

Tableau 13. Données démographiques et autres caractéristiques initiales des patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

| Caractéristiques | VOSEVI 12 semaines N = 263 | Placebo 12 semaines N = 152 |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| Âge (ans) | | |
| Moyenne (intervalle) | 58 (27-84) | 59 (29-80) |
| Sexe, n (%) | | |
| Homme | 200 (76) | 121 (80) |
| Femme | 63 (24) | 31 (20) |
| Race, n (%*) | | |
| Blanc | 211 (80) | 124 (82) |
| Noir | 38 (14) | 22 (14) |
| Asiatique | 8 (3) | 6 (4) |
| Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique | 3 (1) | 0 |
| Non divulguée | 1 (< 1) | 0 |
| Autochtone d'Amérique ou de l'Alaska | 1 (< 1) | 0 |
| Autre | 1 (< 1) | 0 |
| IMC, n (%) | | |
| < 30 kg/m ² | 179 (68) | 100 (66) |
| ≥ 30 kg/m ² | 84 (32) | 52 (34) |
| Charge virale | | |
| ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL, moyenne ± ÉT | 6,3 ± 0,7 | 6,3 ± 0,6 |
| < 800 000 copies/mL, n (%) | 73 (28) | 36 (24) |
| ≥ 800 000 copies/mL, n (%) | 190 (72) | 116 (76) |
| Génotype du VHC, n (%*) | | |
| 1 | 150 (57) | 150 (99) |
| 1a | 101 (38) | 117 (77) |
| 1b | 45 (17) | 31 (20) |
| 1 Autre | 4 (1) | 2 (1) |
| 2 | 5 (2) | 0 |
| 3 | 78 (30) | 0 |
| 4 | 22 (8) | 0 |
| 5 | 1 (< 1) | 0 |
| 6 | 6 (2) | 2 (1) |
| Inconnu | 1 (< 1) | 0 |
| IL28B, n (%*) | | |
| CC | 47 (18) | 27 (18) |
| Autre que CC | 216 (82) | 125 (82) |

| Caractéristiques | VOSEVI 12 semaines N = 263 | Placebo 12 semaines N = 152 |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| Cirrhose, n (%*) | | |
| Oui (compensée) | 121 (46) | 51 (34) |
| Non | 142 (54) | 101 (66) |
| Traitement antérieur contre le VHC, n (%) | | |
| Ayant déjà reçu un AAD | 263 (100) | 152 (100) |
| NS5A ± 1 ou plusieurs AAD | 262 (100) | 151 (99) |
| NS5A + NS5B | 161 (61) | 81 (53) |
| NS5A + NS3 ± NS5B | 83 (32) | 61 (40) |
| NS5A ± Autres | 18 (7) | 9 (6) |
| Autres | 1 (< 1) | 1 (1) |

AAD = antiviral à action directe; ÉT = écart-type

* Le pourcentage total peut ne pas évaluer 100 % à cause de l'arrondissement.

Adultes ayant déjà reçu un traitement par un AAD qui n'était pas un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

Plan de l'essai

Le plan de l'essai POLARIS-4 est décrit dans le [Tableau 14](#). Les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3 ont été répartis aléatoirement dans chaque groupe dans un rapport de 1:1. La répartition aléatoire a été stratifiée par génotype du VHC et selon la présence ou l'absence de cirrhose. Les patients infectés par le VHC de génotype 4 ont été affectés au groupe recevant VOSEVI pendant 12 semaines. Les patients dont l'exposition antérieure à un AAD se limitait à un inhibiteur de la protéase NS3/4A étaient exclus.

Tableau 14. Résumé du plan de l'essai mené auprès de patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

| Plan de l'essai | Posologie et voie d'administration | Traitement | Durée totale |
|---|---------------------------------------|------------|--------------|
| Phase 3, à répartition aléatoire, en ouvert, multicentrique | VOSEVI (400 mg/100 mg/100 mg), QD, PO | VOSEVI | 12 semaines |
| | ou SOF/VEL (400 mg/100 mg), QD, PO | SOF/VEL | 12 semaines |

PO = par voie orale; QD = une fois par jour; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir

Données démographiques et caractéristiques initiales

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients dans l'étude POLARIS-4 étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement et sont résumées dans le [Tableau 15](#). Dans l'essai POLARIS-4, les traitements antérieurs par des AAD contenaient du sofosbuvir (85 %) ainsi que les produits suivants : interféron pégylé alpha et ribavirine ou ribavirine (69 %), inhibiteur de la protéase NS3/4A (bocéprévir, siméprévir, ou télaprévir; 15 %) et AAD expérimental (< 1 %). Des sujets (15 %) n'avaient pas d'antécédents d'exposition au sofosbuvir; la plupart avaient reçu des AAD contre le VHC ou des inhibiteurs de la protéase NS3/4A approuvés, avec ou sans interféron pégylé alpha et ribavirine.

Tableau 15. Données démographiques et autres caractéristiques initiales des patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

| Caractéristiques | VOSEVI 12 semaines N = 182 | SOF/VEL 12 semaines N = 151 |
|--|--|--|
| Âge (ans) Moyenne (intervalle) | 57 (24-85) | 57 (24-80) |
| Sexe, n (%*) Homme Femme | 143 (79) 39 (21) | 114 (75) 37 (24) |
| Race, n (%*) Blanc Noir Asiatique Autre Autochtone d'Amérique ou de l'Alaska Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique | 160 (88) 16 (9) 2 (1) 2 (1) 2 (1) 0 | 131 (87) 13 (9) 4 (3) 1 (1) 0 2 (1) |
| IMC, n (%) < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ² | 120 (66) 62 (34) | 98 (65) 53 (35) |
| Charge virale ARN du VHC en log ₁₀ UI/mL, moyenne ± ÉT < 800 000 copies/mL, n (%) ≥ 800 000 copies/mL, n (%) | 6,3 ± 0,6 46 (25) 136 (75) | 6,3 ± 0,7 38 (25) 113 (75) |
| Génotype du VHC, n (%) 1 1a 1b 2 (aucun sous-type confirmé) 3 4 | 78 (43) 54 (30) 24 (13) 31 (17) 54 (30) 19 (10) | 66 (44) 44 (29) 22 (15) 33 (22) 52 (34) 0/0 |
| IL28B, n (%) CC Autre que CC | 33 (18) 149 (82) | 29 (19) 122 (81) |
| Cirrhose, n (%) Oui (compensée) Non | 84 (46) 98 (54) | 69 (46) 82 (54) |
| Traitement antérieur contre le VHC, n (%*) N'ayant jamais reçu d'AAD Ayant déjà reçu un AAD NS5B seulement NS5B + NS3 Autres | 0 182 (100) 134 (74) 46 (25) 2 (1) | 1 (< 1) 150 (99) 109 (72) 38 (25) 3 (2) |

ÉT = écart-type; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir

* Le pourcentage total peut ne pas évaluer 100 % à cause de l'arrondissement.

14.2 Résultats de l'étude

Adultes ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-1)

Les taux de réponse dans le groupe recevant VOSEVI par génotype du VHC dans l'essai POLARIS-1 sont présentés dans le [Tableau 16](#). Dans l'ensemble, la RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, avec une cirrhose compensée ou sans cirrhose a été de 96 %. Le traitement par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'essai POLARIS-1 a été statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité pré-spécifié de 85 % ($p < 0,001$). Aucun patient faisant partie du groupe prenant le placebo n'a obtenu de RVS.

Tableau 16. RVS12 et résultat virologique chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

| | VOSEVI 12 semaines (N = 263) | | | | | | | | |
|---|--|--------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Total (tous les GT) ^a (N = 263) | GT-1 | | | GT-2 (N = 5) | GT-3 (N = 78) | GT-4 (N = 22) | GT-5 (N = 1) | GT-6 (N = 6) |
| | | GT-1a (N = 101) | GT-1b (N = 45) | Total ^b (N = 150) | | | | | |
| RVS12 | 96 % (253/263) | 96 % (97/101) | 100 % (45/45) | 97 % (146/150) | 100 % (5/5) | 95 % (74/78) | 91 % (20/22) | 100 % (1/1) | 100 % (6/6) |
| Résultat chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS | | | | | | | | | |
| Échec virologique sous traitement ^c | < 1 % (1/263) | 1 % (1/101) | 0/45 | 1 % (1/150) | 0/5 | 0/78 | 0/22 | 0/1 | 0/6 |
| Rechute ^d | 2 % (6/261) | 1 % (1/100) | 0/45 | 1 % (1/149) | 0/5 | 5 % (4/78) | 5 % (1/21) | 0/1 | 0/6 |
| Autre ^e | 1 % (3/263) | 2 % (2/101) | 0/45 | 1 % (2/150) | 0/5 | 0/78 | 5 % (1/22) | 0/1 | 0/6 |

GT = génotype; RVS12 = Réponse virologique soutenue, définie comme un ARN du VHC inférieur à la LIQ (limite inférieure de quantification, 15 UI/mL) à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

- Un patient infecté par un génotype indéterminé du VHC a obtenu une RVS12.
- Quatre patients étaient infectés par des sous-types de GT-1 du VHC autres que GT-1a ou GT-1b; les 4 patients ont tous obtenu une RVS12.
- Les données pharmacocinétiques concernant 1 patient présentant un échec virologique sous traitement a concordé avec une non-observance.
- Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC était inférieur à la LIQ à la dernière évaluation sous traitement.
- La catégorie « Autre » inclut les patients pour lesquels les données étaient manquantes ou qui ont abandonné le traitement avant qu'on observe une suppression virologique.

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour le critère d'efficacité principal (RVS12) dans certains sous-groupes. Des taux de RVS12 élevés ont été obtenus dans tous les sous-groupes, sans égard à la présence d'une cirrhose ([Tableau 17](#)) ou au traitement antérieur par des associations de médicaments de la classe des AAD ou des associations précises d'AAD.

Tableau 17. RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée (POLARIS-1)

| | VOSEVI 12 semaines N = 263 | | | | | | | | | |
|----------------------|--|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Tous les GT ^a (N = 263) % (n/N) | GT-1 | | | | GT-2 (N = 5) % (n/N) | GT-3 (N = 78) % (n/N) | GT-4 (N = 22) % (n/N) | GT-5 (N = 1) % (n/N) | GT-6 (N = 6) % (n/N) |
| | | GT-1a (N = 101) % (n/N) | GT-1b (N = 45) % (n/N) | GT-1 Autre (N = 4) % (n/N) | GT-1 Total (N = 150) % (n/N) | | | | | |
| Cirrrose | 93 (113/121) | 94 (31/33) | 100 (16/16) | 100 (2/2) | 96 (49/51) | 0/0 | 93 (52/56) | 86 (12/14) | 0/0 | 0/0 |
| Sans cirrhose | 99 (140/142) | 97 (66/68) | 100 (29/29) | 100 (2/2) | 98 (97/99) | 100 (5/5) | 100 (22/22) | 100 (8/8) | 100 (1/1) | 100 (6/6) |

GT = génotype

a. Un patient infecté par un génotype indéterminé du VHC et non cirrhotique a obtenu une RVS12.

Adultes ayant déjà reçu un traitement par un AAD qui n'était pas un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

Dans l'ensemble, le taux de RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A a été de 98 %. Le [Tableau 18](#) présente la RVS12 par génotype du VHC et résultat virologique dans l'essai POLARIS-4. Le traitement par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'essai POLARIS-4 a été statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité pré-spécifié de 85 % de RVS12, au seuil de signification statistique pré-spécifié de 0,025 ($p < 0,001$). Le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines n'a pas été statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité pré-spécifié de 85 %, au seuil de signification statistique pré-spécifié de 0,025 ($p = 0,092$).

Tableau 18. RVS12 et résultat virologique chez les patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

| | VOSEVI 12 semaines (N = 182) | SOF/VEL 12 semaines (N = 151) |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| RVS12 globale | 98 % (178/182) | 90 % (136/151) |
| Génotype 1 | 97 % (76/78) | 91 % (60/66) |
| Génotype 1a | 98 % (53/54) | 89 % (39/44) |
| Génotype 1b | 96 % (23/24) | 95 % (21/22) |
| Génotype 2 | 100 % (31/31) | 97 % (32/33) |
| Génotype 3 | 96 % (52/54) | 85 % (44/52) |
| Génotype 4 | 100 % (19/19) | 0/0 |

| | VOSEVI 12 semaines (N = 182) | SOF/VEL 12 semaines (N = 151) |
|---|---|--|
| Résultat chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS | | |
| Échec virologique sous traitement | 0/182 | 1 % (1/151) |
| Rechute ^a | 1 % (1/182) | 9 % (14/150) |
| Autre ^b | 2 % (3/182) | 0/151 |

SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir; RVS12 = Réponse virologique soutenue, définie comme un ARN du VHC inférieur à la LIQ (limite inférieure de quantification, 15 UI/mL) à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

- Le dénominateur de la rechute est le nombre de patients dont le taux d'ARN du VHC était inférieur à la LIQ à la dernière évaluation sous traitement.
- La catégorie « Autre » inclut les patients pour lesquels les données étaient manquantes ou qui ont abandonné le traitement avant qu'on observe une suppression virologique.

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour le critère d'efficacité principal (RVS12) dans certains sous-groupes. Des taux élevés de RVS12 ont été obtenus dans tous les sous-groupes du groupe recevant VOSEVI pendant 12 semaines, sans égard à la présence d'une cirrhose (Tableau 19) ou au traitement antérieur par des associations de médicaments de la classe des AAD ou des associations spécifiques d'AAD.

Tableau 19. RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un AAD, infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée et qui n'avaient pas reçu d'inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

| | VOSEVI 12 semaines N = 182 | | | | | | |
|----------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Tous les GT (N = 182) % (n/N) | GT-1 | | | GT-2 (N = 31) % (n/N) | GT-3 (N = 54) % (n/N) | GT-4 (N = 19) % (n/N) |
| | | GT-1a (N = 54) % (n/N) | GT-1b (N = 24) % (n/N) | GT-1 Total (N = 78) % (n/N) | | | |
| Cirrhose | 98 (82/84) | 94 (16/17) | 100 (11/11) | 96 (27/28) | 100 (13/13) | 97 (30/31) | 100 (12/12) |
| Sans cirrhose | 98 (96/98) | 100 (37/37) | 92 (12/13) | 98 (49/50) | 100 (18/18) | 96 (22/23) | 100 (7/7) |

Dans l'ensemble, dans les études POLARIS-1 et POLARIS-4, la présence de variants associés à une résistance aux inhibiteurs nucléotidiques de la NS3, NS5A et NS5B n'a pas altéré les taux de RVS12 chez les patients ayant déjà pris un AAD qui ont reçu VOSEVI pendant 12 semaines (voir la section 15 MICROBIOLOGIE).

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Les valeurs de CE₅₀ du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B, de NS5A et de protéase NS3 provenant de souches de laboratoire sont présentées dans le [Tableau 20](#). Les valeurs de la CE₅₀ du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir contre les isolats cliniques sont présentées dans le [Tableau 21](#).

Tableau 20. Activité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire

| Génotype du réplicon | Sofosbuvir CE ₅₀ , nM ^a | Velpatasvir CE ₅₀ , nM ^a | Voxilaprèvir CE ₅₀ , nM ^a |
|----------------------|---|--|---|
| 1a | 40 | 0,014 | 3,9 ^e |
| 1b | 110 | 0,016 | 3,3 ^e |
| 2a | 50 | 0,005-0,016 ^c | 3,7-4,5 ^e |
| 2b | 15 ^b | 0,002-0,006 ^c | 1,8-6,6 ^f |
| 3a | 50 | 0,004 | 6,1 ^f |
| 4a | 40 | 0,009 | 2,9 ^e |
| 4d | 33 | 0,004 | 3,2 ^e |
| 5a | 15 ^b | 0,021-0,054 ^d | 1,9 ^f |
| 6a | 14-25 ^b | 0,006-0,009 | 3,0-4,0 ^e |
| 6e | ND | 0,130 ^d | 0,33 ^f |
| 6n | ND | ND | 2,9 ^f |

ND = non disponible

- Valeur moyenne provenant de plusieurs expériences sur le même réplicon de laboratoire.
- Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les essais.
- Données provenant de différentes souches de réplicons de pleine longueur NS5A ou de réplicons chimériques de la NS5A porteurs de gènes NS5A de pleine longueur contenant des polymorphismes L31 ou M31.
- Données provenant d'un réplicon chimérique de la NS5A porteur des acides aminés 9 à 184 de la NS5A.
- Lignées cellulaires stables exprimant des réplicons codant pour la luciférase de renilla.
- Données obtenues à partir de réplicons temporairement transfectés.

Tableau 21. Activité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir contre des réplicons transitoires contenant la NS5A, la NS5B ou la protéase NS3 provenant d'isolats cliniques

| Génotype du réplicon | Réplicons contenant la NS5B provenant d'isolats cliniques | | Réplicons contenant la NS5A provenant d'isolats cliniques | | Réplicons contenant la protéase NS3 provenant d'isolats cliniques | |
|----------------------|---|---|---|--|---|---|
| | Nombre d'isolats cliniques | CE ₅₀ médiane du sofosbuvir, nM (intervalle) | Nombre d'isolats cliniques | CE ₅₀ médiane du velpatasvir, nM (intervalle) | Nombre d'isolats cliniques | CE ₅₀ médiane du voxilaprèvir, nM (intervalle) |
| 1a | 67 | 62 (29-128) | 23 | 0,019 (0,011-0,078) | 58 | 0,59 (0,14-19,16) |
| 1b | 29 | 102 (45-170) | 34 | 0,012 (0,005-0,500) | 29 | 0,50 (0,19-2,87) |
| 2a | 1 | 28 | 8 | 0,011 (0,006-0,364) | 18 | 2,8 (1,78-6,72) |
| 2b | 14 | 30 (14-81) | 16 | 0,002 (0,0003-0,007) | 43 | 2,1 (0,92-8,3) |
| 3a | 106 | 81 (24-181) | 38 | 0,005 (0,002-1,871) | 32 | 6,3 (1,3-21,48) |
| 4a | ND | ND | 5 | 0,002 (0,001-0,004) | 58 | 0,52 (0,12-1,7) |
| 4d | ND | ND | 10 | 0,007 (0,004-0,011) | 11 | 0,85 (0,41-1,1) |
| 4r | ND | ND | 7 | 0,003 (0,002-0,006) | 1 | 1,15 ND |
| 5a | ND | ND | 42 | 0,005 (0,001-0,019) | 16 | 1,8 (0,87-5,63) |
| 6a | ND | ND | 26 | 0,007 (0,0005-0,113) | 15 | 2,7 (0,23-7,35) |
| 6e | ND | ND | 15 | 0,024 (0,005-0,433) | 12 | 0,2 (0,12-0,43) |

ND = non disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir, mais a réduit l'activité anti-VHC du velpatasvir et du voxilaprèvir de 13 et de 6,8 fois, respectivement, contre des réplicons de VHC de génotype 1a.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec du velpatasvir ou du voxilaprèvir, ainsi que d'une association de velpatasvir et de voxilaprèvir, n'a montré aucun effet antagoniste dans la réduction des taux d'ARN du VHC dans les cellules réplicons.

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 au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B dans tous les génotypes de réplicons examinés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de génotypes 1 à 6 a conféré une sensibilité de 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et a réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les essais biochimiques, la capacité du triphosphate actif de sofosbuvir (GS-461203) à inhiber la polymérase NS5B de génotypes 1b, 2a, 3a, et 4a exprimant la S282T a montré une sensibilité réduite au GS-461203 par rapport aux types sauvages respectifs.

Une sélection *in vitro* de réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite envers le velpatasvir a été effectuée en cultures cellulaires pour plusieurs génotypes, notamment 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variants ont été sélectionnés aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93 associées à la résistance de la NS5A. Les variants associés à la résistance (VAR) sélectionnés dans au moins 2 génotypes étaient F28S, L31I/V et Y93H. D'après les études de mutagenèse dirigée sur le site, les VAR de la NS5A qui présentaient une réduction 2,5 fois supérieure de la sensibilité au velpatasvir figurent dans le [Tableau 22](#) ci-dessous. Aucune substitution individuelle testée sur les génotypes 2a, 4a, ou 5a n'a conféré une sensibilité réduite de plus de 100 fois envers le velpatasvir. Les combinaisons de variants ont souvent été associées à une réduction plus importante de la sensibilité au velpatasvir que les VAR seuls.

Tableau 22. Changement phénotypique des substitutions de la NS5A des génotypes 1 à 6 au velpatasvir

| Génotype | > 2,5-100-fois* | > 100-fois* |
|----------|--|------------------------|
| 1a | M28A/T, Q30E/G/K, L31F/I/M/V, P32L, H58D, Y93C/L/S/T | M28G, A92K, Y93H/N/R/W |
| 1b | Q24K, L31F/I, P58T, Y93H/N/T | A92K |
| 2a | F28S, L31V, C92R, Y93H/N | Aucun |
| 2b | L28F, P58A, C92S, Y93F | C92T, Y93H/N |
| 3a | A30H/K, L31F/M, P58G | Y93H |
| 4a | L28T, Y93H/N/S | Aucun |
| 5a | L31I | Aucun |
| 6a | F28M/V, L31I/M, T58G/H, A92T, T93A/H/N/S | L31V, P32A/L/Q/R |

* L'accroissement a été calculé comme le rapport de la CE₅₀ du mutant sur la CE₅₀ du type sauvage.

Des variants de réplicons du VHC de génotype 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, et 6a ayant une sensibilité réduite au voxilaprévir ont été sélectionnés dans des cultures cellulaires. Des variants ont été sélectionnés aux positions 41, 156 et 168 associées à la résistance de la NS3. Les VAR sélectionnés dans 2 génotypes ou plus étaient Q41H, A156V/T/L, et D168E/H/Y.

Depuis les études de mutagenèse dirigée sur le site, les VAR de la NS3 qui présentaient une réduction 2,5 fois supérieure de la sensibilité au voxilaprèvir figurent dans le [Tableau 23](#) ci-dessous. Aucune substitution individuelle testée dans les génotypes 5a, ou 6a n'a conféré de réduction > 100 fois de la sensibilité au voxilaprèvir. Les combinaisons de variants ont souvent été associées à une réduction de la sensibilité au voxilaprèvir plus importante que celle associée aux VAR seuls.

Tableau 23. Changement phénotypique des substitutions de la NS3 des génotypes 1 à 6 au voxilaprèvir

| Génotype | > 2,5-100-fois* | > 100-fois* |
|----------|---|-------------|
| 1a | V36G, Q41R, F43S, R155G/W, D168A/F/I/K/L/R/T/V | A156L/T |
| 1b | V36A/M, S122D, R155W, A156S, D168V/Y, V170A, | A156T/V |
| 2a | F43V, A156T | A156L/V |
| 3a | Q41K, Q80K, L175M | A156T/V |
| 4a | Q41R, D168E/T/V | A156L/T/V |
| 5a | D168A/H/K/R/Y | Aucun |
| 6a | Q41K/R, Y56H, D168A/H | Aucun |

* L'accroissement a été calculé comme le rapport de la CE₅₀ du mutant sur la CE₅₀ du type sauvage.

Dans les essais cliniques

Parmi les 263 patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A traités par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'étude POLARIS-1, 7 (3 %) patients (2 avec le génotype 1, 4 avec le génotype 3, et 1 avec le génotype 4) n'ont pas obtenu de RVS12 et ont été admissibles à l'analyse de la résistance; 6 ont eu une rechute et 1 a eu un échappement virologique, les données pharmacocinétiques étant cohérentes avec une non-observance. Le patient avec le génotype 1a qui a présenté un échappement virologique a développé les VAR de la NS5A L31M et Y93H. Un patient ayant le génotype 4d qui a eu une rechute a développé le VAR de la NS5A Y93H. Aucun VAR aux inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la NS3, de la NS5A, ou de la NS5B n'est apparu chez les 5 autres patients qui ont eu une rechute.

Sur les 182 patients ayant déjà reçu un AAD traités par VOSEVI pendant 12 semaines dans l'étude POLARIS-4, 1 (1 %) a eu une rechute et a été admissible à l'analyse de la résistance. Aucun VAR à un IN de la NS3, de la NS5A, ou de la NS5B n'est apparu chez ce patient infecté par le VHC de génotype 1a.

Effet de la présence initiale de variants associés à la résistance du VHC sur le résultat du traitement

Des analyses ont été menées pour explorer l'association entre des VAR pré-existants de la NS3 et de la NS5A et le résultat du traitement chez des patients qui avaient précédemment été traités par des schémas thérapeutiques AAD dans POLARIS-1 et POLARIS-4. Les patients ont été inclus dans l'analyse si l'on connaissait le résultat virologique obtenu. Parmi les patients traités par VOSEVI pendant 12 semaines, 260 sur 263 dans POLARIS-1 et 179 sur 182 dans

POLARIS-4 ont été admis dans l'analyse des VAR de la NS3 et de la NS5A. Dans l'ensemble, 205 sur 260 (79 %) patients de POLARIS-1 et 83 sur 179 (46 %) patients de POLARIS-4 étaient infectés par un VHC avec des VAR de la NS3 et (ou) de la NS5A au départ.

Les taux de RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS3 et (ou) de la NS5A au départ dans les essais POLARIS-1 et POLARIS-4 sont présentés dans le [Tableau 24](#).

Tableau 24. RVS12 chez les patients ayant déjà reçu un AAD avec ou sans VAR de la NS3 ou de la NS5A au départ, par étude

| | VOSEVI 12 semaines | |
|--|------------------------|------------------------|
| | POLARIS-1 (n = 260) | POLARIS-4 (n = 179) |
| Aucun VAR de la NS3 ou de la NS5A | 98 % (42/43) | 99 % (85/86) |
| Tout VAR de la NS3 ou de la NS5A | 97 % (199/205) | 100 % (83/83) |
| VAR de la NS3 seulement | 100 % (9/9) | 100 % (39/39) |
| VAR de la NS5A seulement | 97 % (120/124) | 100 % (40/40) |
| VAR de la NS3 et de la NS5A | 97 % (70/72) | 100 % (4/4) |
| VAR non déterminé pour la NS3 ni pour la NS5A ^a | 100 % (12/12) | 100 % (10/10) |

a. Patients avec échec du séquençage du gène codant pour la NS3 et (ou) la NS5A.

La RVS12 a été obtenue chez 18 sur 19 (95 %) patients qui avaient un VAR aux IN de la NS5B au départ dans POLARIS-1, y compris 2 patients qui avaient un virus avec le VAR S282T aux IN de la NS5B en plus de VAR aux IN de la NS5A au départ. Dans POLARIS-4, un total de 14 patients avaient un virus avec des VAR aux IN de la NS5B au départ, et tous ont obtenu une RVS12.

Résistance croisée

Le voxilaprèvir est actif *in vitro* contre la plupart des VAR de la NS3 qui confèrent une résistance aux inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération. De plus, le velpatasvir est actif *in vitro* contre la plupart des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédirasvir et au daclatasvir. Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir ont été complètement actifs contre des substitutions associées à une résistance à d'autres classes d'AAD avec des mécanismes d'action différents; par exemple, le voxilaprèvir a été complètement actif contre des VAR aux IN de la NS5A et de la NS5B.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité à doses répétées

Sofosbuvir

Le sofosbuvir ou GS-9851, un mélange diastéréomérique 1:1 du sofosbuvir et de son stéréo-isomère, a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études de la toxicité à dosage répété par voie orale pendant un maximum de 13 semaines sur des souris, 26 semaines sur des rats, et 39 semaines sur des chiens. Les principaux organes cibles du sofosbuvir identifiés étaient les systèmes gastro-intestinal (GI) et hématopoïétique (érythroïde). Lors d'études de toxicité avec le GS-9851 menées sur 7 jours, des doses de 1 500 mg/kg/jour 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 et un accroissement des intervalles QT/QTc chez les chiens. À la dose nuisible, les niveaux d'exposition au GS-331007 dans l'étude chez le chien étaient au moins 69 fois supérieurs à l'exposition chez les patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour. Lors d'études de toxicité chronique chez le rat (26 semaines) et chez le chien (39 semaines), les effets du sofosbuvir comprenaient (sans s'y limiter) des signes cliniques GI (p. ex., fèces molles et vomissements) et une diminution (p. ex., environ 10 %) des indices érythrocytaires moyens, qui ont été observés principalement dans le groupe de chiens recevant une dose élevée. Un chien mâle moribond avec hémorragie intestinale a fait l'objet d'euthanasie. Le lien avec le sofosbuvir n'a pas été déterminé. En général, dans les études de toxicité chronique, les niveaux d'exposition auxquels aucun effet indésirable n'était observé étaient au moins 5 fois (en fonction de l'ASC du GS-331007) supérieurs à l'exposition chez des patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour.

Velpatasvir

Le velpatasvir était bien toléré dans les études durant jusqu'à 4 semaines chez la souris, 26 semaines chez le rat et 39 semaines chez le chien. Aucun organe cible n'a été identifié à la dose la plus élevée évaluée dans chaque étude de toxicité à doses répétées, correspondant à des marges d'exposition de 54 fois, 3 fois et 7 fois supérieures chez la souris, le rat et le chien, respectivement, par rapport à celle des patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour.

Voxilaprévir

Le voxilaprévir a été évalué dans des études de toxicité à doses répétées par voie orale durant jusqu'à 26 semaines chez le rat et jusqu'à 39 semaines chez le chien. Les organes/tissus cibles potentiels identifiés pour le voxilaprévir ont été le tractus GI (rat, chien), le système hépatobiliaire (rat, chien), le système hématologique (rat), et le système rénal (rat, chien). Des changements hématologiques minimaux indicateurs d'une légère perte de sang et d'une réponse régénérative appropriée ont aussi été observés chez le rat. Les changements observés ont été de nature minime et ont été considérés comme non nocifs. Dans les études de toxicité chronique à doses répétées, les niveaux d'exposition au voxilaprévir auxquels aucun effet indésirable n'était observé chez le rat et chez le chien étaient approximativement 244 fois et 96 fois supérieurs, respectivement, à l'exposition chez les patients infectés par le VHC recevant VOSEVI une fois par jour.

Cancérogénicité :

Sofosbuvir

Le sofosbuvir n'a pas été cancérogène dans les études de 2 ans de cancérogénicité chez des rats et des souris, à des doses entraînant une exposition au GS-331007 jusqu'à 17 fois supérieure chez la souris et jusqu'à 10 fois supérieure chez le rat à l'exposition humaine à une dose de 400 mg.

Velpatasvir

Le velpatasvir n'était pas cancérogène dans l'étude de cancérogénicité de 26 semaines chez la souris, à des niveaux d'exposition jusqu'à 42 fois et 67 fois supérieurs à l'exposition chez l'humain, respectivement chez la souris mâle et chez la souris femelle, ni dans l'étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat, à des niveaux d'exposition jusqu'à 5 fois supérieurs à l'exposition chez l'humain.

Voxilaprévir

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur le voxilaprévir.

Génotoxicité :

Sofosbuvir

Le sofosbuvir, lorsque administré en tant que mélange diastéréomérique GS-9851, n'a pas été génotoxique dans un test de mutagénicité bactérienne, dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain et dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux de souris.

Velpatasvir

Le velpatasvir n'a pas été génotoxique dans une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris un test de mutagénicité bactérienne, un test d'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain, et dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux de rat.

Voxilaprévir

Le voxilaprévir n'a pas été génotoxique dans une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris un test de mutagénicité bactérienne, un test d'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes de sang périphérique humain, et dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux de rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Sofosbuvir

Le sofosbuvir n'a eu aucun effet sur la fertilité lorsqu'il a été évalué sur les rats à des expositions (ASC) au métabolite prédominant en circulation GS-331007 au moins 4 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Velpatasvir

Le velpatasvir n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité chez le rat à des expositions (ASC) environ 4 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Voxilaprèvir

Le voxilaprèvir n'a eu aucun effet nocif sur la fertilité chez le rat à des expositions (ASC) environ 149 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Sovaldi (comprimé, 400 mg de sofosbuvir), numéro de contrôle de la présentation 202358, Monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc. 28 avril 2017.
2. Epclusa (comprimé, 400 mg de sofosbuvir/100 mg de velpatasvir), numéro de contrôle de la présentation 202377, Monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc. 8 mai 2017.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

VOSEVI^{MD}

comprimés de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Vosevi** 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 **Vosevi**.

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 **Vosevi**, et parfois entraîner une insuffisance hépatique ou le décès. (Voir la section « Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre... », *Réactivation de l'hépatite B.*)

Pourquoi Vosevi est-il utilisé?

Vosevi est utilisé pour traiter l'infection chronique par l'hépatite C chez les adultes infectés par :

- le génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 ayant reçu un traitement précédent contre le virus de l'hépatite C (VHC) qu'on appelle un inhibiteur de la NS5A;
- le génotype 1, 2, 3 ou 4 ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A.

Comment Vosevi agit-il?

Vosevi se présente sous la forme d'un comprimé (pilule) qui contient trois médicaments.

- **Vosevi** empêche le virus de l'hépatite C de faire d'autres copies de lui-même dans le corps.
- **Vosevi** 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 Vosevi?

Ingrédients médicinaux : sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprévir.

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de silicone colloïdal, dioxyde de titane, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, talc et tétraoxyde de trifer.

Vosevi est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : sofosbuvir (400 mg), velpatasvir (100 mg) et voxilaprévir (100 mg).

Ne prenez pas Vosevi si :

- Vous êtes allergique au sofosbuvir (également appelé **Sovaldi^{MD}** lorsqu'il est utilisé en monothérapie), au velpatasvir (également appelé **Epclusa^{MD}** lorsqu'il est utilisé avec du sofosbuvir), au voxilaprèvir ou à l'un ou l'autre des ingrédients de ce produit. (Consultez aussi la section « **Quels sont les ingrédients dans Vosevi?** » ci-dessus.)
- Vous prenez l'un des produits de santé naturel ou l'une des substances naturelles ci-dessous :
 - le dabigatran éxétilate (Pradaxa^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les caillots sanguins;
 - la rifampine (Rifadin^{MD}, Rifater^{MD}, Rofact^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
 - le phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété et contrôler les crises épileptiques;
 - la phénytoïne (Dilantin^{MD}), un médicament utilisé pour contrôler les crises épileptiques;
 - la rosuvastatine (Crestor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
 - le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour traiter l'anxiété et la dépression.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Vosevi, 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 le VIH;
- souffrez d'insuffisance rénale (problèmes avec vos reins). Votre médecin déterminera si le traitement par **Vosevi** vous convient;
- prenez un médicament pour le cœur comme l'amiodarone (par exemple, Cordarone^{MD}). Votre médecin peut surveiller votre fonction cardiaque pendant votre traitement par **Vosevi** (voir « **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Vosevi** »);
- êtes né avec un problème rare d'incapacité à tolérer le galactose (grave carence en lactase ou trouble de malabsorption du glucose ou du galactose). **Vosevi** contient du lactose.

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

- votre sang coagule bien si vous prenez de la warfarine (Coumadin^{MD}) 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 **Vosevi** peut augmenter l'activité de l'hépatite B. Cela peut mener à des problèmes comme une insuffisance hépatique et à la mort. Communiquez avec votre médecin si :

- Vous n'avez jamais passé le test de détection de l'hépatite B.
- Vous savez que vous êtes actuellement infecté 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 pourrait effectuer des tests sanguins :

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

Problèmes de foie :

Consultez votre médecin si vous avez déjà eu ou si vous avez des problèmes de foie autres qu'une infection par le virus de l'hépatite C. Il se peut que votre médecin vous prescrive des analyses médicales pour évaluer le fonctionnement de votre foie. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'insuffisance hépatique, notamment :

- douleur ou pression abdominale, accumulation de liquide dans l'abdomen;
- saignements ou ecchymoses apparaissant plus facilement;
- confusion, difficultés de concentration, perte de conscience, fatigue;
- nausées, vomissements, diarrhée;
- selles noires ou avec du sang, urine foncée ou brunâtre (ayant la couleur du thé);
- jaunissement de la peau ou de la partie blanche des yeux.

Grossesse :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, demandez l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament. Les effets de **Vosevi** pendant la grossesse ne sont pas connus. **Vosevi** n'est pas recommandé pendant la grossesse. Informez votre médecin si vous devenez enceinte pendant votre traitement par **Vosevi**.

Allaitement :

- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin. N'allaitiez pas lorsque vous prenez **Vosevi**.

Produits contenant du sofosbuvir :

Parce que **Vosevi** contient déjà du sofosbuvir, ne prenez pas **Vosevi** avec un autre médicament qui contient du sofosbuvir (par exemple, **Sovaldi**, **Harvoni**^{MD}, **Epclusa**).

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 les médicaments alternatifs.

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

- l'amiodarone (Cordarone^{MD}), un médicament utilisé pour traiter l'arythmie cardiaque;
- l'atazanavir (Reyataz^{MD}), un médicament utilisé pour traiter le VIH;
- l'atorvastatine (Lipitor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- la carbamazépine (Tegretol^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie, la douleur provoquée par l'atteinte ou l'irritation d'un nerf, et le trouble bipolaire;
- la cyclosporine (Neoral^{MD}, Sandimmune^{MD} I.V.), un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire;
- la digoxine (Lanoxin^{MD}, Toloxin^{MD}), un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et une certaine anomalie du rythme cardiaque (la fibrillation auriculaire);
- l'éfavirenz (Sustiva^{MD}, **Atripla**^{MD}), un médicament utilisé pour traiter le VIH;
- la fluvastatine (Lescol^{MD}, Lescol^{MD} XL), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et les accidents vasculaires cérébraux;
- le lopinavir, un médicament utilisé pour traiter le VIH;
- la lovastatine (Advicor^{MD*}, Mevacor^{MD*}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- des médicaments contre l'indigestion, les brûlures d'estomac ou les ulcères. Par exemple, la nizatidine (Axid^{MD}), la famotidine (Pepcid AC^{MD}, Peptic Guard^{MD}, Ulcidine^{MD}), la cimétidine (Tagamet^{MD}), la ranitidine (Zantac^{MD}), l'ésoméprazole (Nexium^{MD}), le lansoprazole (Prevacid^{MD}), l'oméprazole (Losec^{MD}), le rabéprazole (Aciphex^{MD}) et le pantoprazole (Pantoloc^{MD}) ou les anti-acides (comme Tums^{MD}, Roloids^{MD} ou Alka-Seltzer^{MD}) qui contiennent un ingrédient pour protéger l'estomac.
- l'éthinylestradiol, un médicament présent dans certains contraceptifs oraux utilisés pour empêcher une grossesse (p. ex., Alesse^{MD}, Apri^{MD}, Aviane^{MD}, Marvelon^{MD}, Seasonale^{MD}, Tri-Cyclen^{MD}, Yasmin^{MD}, Yaz^{MD});
- l'oxcarbazépine (Trileptal^{MD}), un médicament utilisé pour contrôler les crises épileptiques;
- la pravastatine (Pravachol^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- la rifabutine (Mycobutin^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- la rifapentine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- la simvastatine (Zocor^{MD}), un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et contribuer à prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux;
- le fumarate de ténofovir disoproxil (**Atripla**, **Complera**^{MD}, **Stribild**^{MD}, **Truvada**^{MD}, **Viread**^{MD}), pour traiter le VIH.

Comment prendre Vosevi :

- Prenez ce médicament avec de la nourriture.
- Si vous prenez un anti-acide, vous devrez peut-être prendre **Vosevi** à un autre moment que l'anti-acide. Consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ne cessez PAS de prendre **Vosevi** sans d'abord consulter votre médecin.

Dose habituelle :

- Prenez un comprimé une fois par jour pendant 12 semaines.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Vosevi**, 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 **Vosevi** tous les jours.

- **Si vous oubliez de prendre une dose de Vosevi** et que vous vous en rendez compte dans les 18 heures suivantes, prenez un comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous oubliez de prendre une dose de Vosevi** et que vous vous en rendez compte plus de 18 heures plus tard, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez PAS une dose double (deux doses à intervalle rapproché).

Ce que vous devez faire si vous vomissez :

- Si vous vomissez **moins de 4 heures** après la prise d'une dose de **Vosevi**, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 4 heures** après la prise d'une dose de **Vosevi**, attendez. Ne prenez PAS un autre comprimé avant l'heure à laquelle vous deviez prendre le prochain comprimé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Vosevi?

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

Les effets secondaires les plus fréquents associés à **Vosevi** sont les maux de tête, la sensation de fatigue, les diarrhées, l'envie de vomir, les troubles du sommeil et la perte d'énergie ou de force.

Lorsque le sofosbuvir (l'un des médicaments que contient **Vosevi**) est utilisé avec d'autres médicaments qui traitent l'hépatite C (par exemple, le daclatasvir* [Daklinza^{MD}], le siméprévir* [Galexos^{MD}] ou le lédipasvir) et l'amiodarone (un médicament pour les problèmes cardiaques), les effets secondaires peuvent être les suivants :

- le ralentissement de la fréquence cardiaque nécessitant un stimulateur cardiaque ou entraînant la mort.

* Non offert au Canada.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez des symptômes de ralentissement de la fréquence cardiaque comme :

- un évanouissement ou (presque) évanouissement;
- des étourdissements ou une sensation de tête légère;
- une sensation de malaise;
- une sensation de faiblesse ou de fatigue excessive;
- un essoufflement;
- des douleurs thoraciques;
- de la confusion ou des problèmes de mémoire.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Décompensation hépatique et insuffisance hépatique (problèmes de foie) : douleur ou pression abdominale, accumulation de liquide dans l'abdomen, saignements ou ecchymoses apparaissant plus facilement, confusion, difficultés de concentration, perte de conscience, fatigue, nausées, vomissements, diarrhée, selles noires ou avec du sang, urine foncée ou brunâtre (ayant la couleur du thé), jaunissement de la peau et de la partie blanche des yeux. | | ✓ | |
| Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) [éruption cutanée sévère] : 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. | | | ✓ |

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 **Vosevi** à une température inférieure à 30 °C (86 °F).
- Conservez **Vosevi** dans son contenant original.
- N'utilisez PAS **Vosevi** si le sceau recouvrant l'ouverture du flacon est brisé ou manquant.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Vosevi :

- 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>), le site Web du fabricant (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 19 mai 2021

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga (Ontario) L5N 2W3

ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, EPCLUSA^{MD}, HARVONI^{MD}, SOVALDI^{MD}, STRIBILD^{MD}, VOSEVI^{MD}, TRUVADA^{MD} et VIREAD^{MD} sont des marques de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques citées dans ce document appartiennent à leur propriétaire respectif.

© 2021 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e192340-GS-005