

SOFOS® Sofosbuvir comprimés 400mg

INFORMATIONS PRESCRIPTIVES COMPLÈTES

Pour l'utilisation des médicaments spécialisés, ou en hôpital ou laboratoire seulement.

1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sofos 400 mg comprimés pelliculés

2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3.FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, oblong, 18,1mm de long et 8,5mm de large, légèrement bombé, avec barrette au centre, gravé BK, de couleur orange saumon.

4.DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sofos est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

La dose recommandée est d'un comprimé dosé à 400 mg une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Sofos doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. Sofos n'est pas recommandé en monothérapie (voir rubrique 5.1). Consulter également le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments utilisés en association avec Sofos. Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sofos sont indiqués dans le tableau 1.

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

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

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

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

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

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

Lorsque la ribavirine est utilisée en association avec Sofos, sa dose est calculée en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg) et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture. Pour la co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC, voir rubrique 4.4.

Modification de la dose

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sofos. Si le sofosbuvir est utilisé en association avec le peginterféron alfa et si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à ce médicament, il convient de réduire la dose de peginterféron alfa, voire d'arrêter le traitement. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit du peginterféron alfa pour plus d'informations sur la réduction de la dose de peginterféron alfa, et/ou l'arrêt de ce traitement. Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Le tableau 2 donne les recommandations relatives à la modification de la dose et à l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

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

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

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

Arrêt de l'administration

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

Populations particulières de patients

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

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose de Sofos n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et la dose appropriée de Sofos n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m2) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 2 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 2 heures après la prise du médicament, il n'est pas nécessaire de prendre un autre comprimé. Ces recommandations reposent sur la cinétique d'absorption du sofosbuvir et du GS-331007 qui tend à indiquer que la majorité de la dose est absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise. Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Sofos n'est pas recommandé en monothérapie et doit être prescrit en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection à VHC. En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sofos, Sofos doit également être arrêté (voir rubrique 4.4). Consulter le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments prescrits en association avec Sofos avant de commencer le traitement par Sofos.

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

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

Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les

sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteurs) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non-C) ou 6. Les données cliniques qui sous-tendent l'utilisation de Sofos chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6 sont limitées (voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

Utilisation concomitante avec la ribavirine pendant la grossesse
Orsque Sofos est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leur partenaire de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après le traitement, et ne doivent pas avoir de relations sexuelles non protégées, et ne doivent pas allaiter, pendant et dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

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

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

Insuffisance rénale

La sécurité de Sofos n'a pas été évaluée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m2) ou une IRT nécessitant une hémodialyse. De plus, la dose appropriée n'a pas été établie. Lorsque Sofos est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (CLCr) < 30 mL/min (voir également la rubrique 5.2).

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

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

Autres interactions

Les informations sur les interactions médicamenteuses de Sofos avec les médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous (l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [LSM] était dans les limites (« + »), en dépassement supérieur « + », ou en dépassement inférieur (« - ») des limites d'équivalence prédéterminées). Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 3 : Interactions entre Sofos et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la Cmax et la Cmin*	Recommandation concernant la co-administration avec Sofos
ANALGESIQUES		
Modafinil	Interaction non étudiée. Prévisible: <p>↓ Sofosbuvir</p> <p>↓ GS-331007</p>	La co-administration de Sofos avec le modafinil devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sofos. Une telle co-administration est déconseillée.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazép-ne Phénytoïne Phénobarbital Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. Prévisible: <p>↓ Sofosbuvir</p> <p>↓ GS-331007</p>	La co-administration de Sofos avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sofos. Une telle co-administration est déconseillée.
		Sofos ne doit pas être utilisé avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifabutine	Interaction non étudiée. Prévisible:	La co-administration de Sofos avec la rifabutine ou la rifampine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sofos. Une telle co-administration est déconseillée.
Rifampicine	↓ Sofosbuvir	
Rifapentine	↓ GS-331007	
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Millepertuis	Interaction non étudiée. Prévisible:	Sofos ne doit pas être utilisé avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
(Hypericum perforatum)	↓ Sofosbuvir	
	↓ GS-331007	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VHC		
Boscipévir (BOC)	Interaction non étudiée. Prévisible:	Il n'existe pas de données d'interaction médicamenteuses concernant la co-administration de Sofos et de boscipévir ou de télopravir.
Télopravir (TPV)	↓ Sofosbuvir (TPV)	
	↓ Sofosbuvir (BOC)	
	↓ GS-331007 (TPV ou BOC)	
ANALGESIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone ¹	R-méthadone <p>→ Cmax 0,95 (0,85-1,16)</p> <p>→ ASC 1,01 (0,85-1,21)</p> <p>→ Cmin 0,74 (0,77-1,14)</p> <p>S-méthadone <p>→ Cmax 0,95 (0,79-1,13)</p> <p>→ ASC 0,95 (0,77-1,17)</p> <p>→ Cmin 0,95 (0,74-1,22)</p></p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de méthadone, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tramadol ²	Tramadol <p>→ Cmax 0,95 (0,89-1,33)</p> <p>→ ASC 1,30x (1,00-1,69)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,95 (0,85-0,93)</p> <p>→ ASC 1,30x (1,00-1,69)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,95 (0,85-0,93)</p> <p>→ ASC 1,30x (1,00-1,69)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la Cmax et la Cmin*	Recommandation concernant la co-administration avec Sofos
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine ³	Ciclosporine <p>→ Cmax 1,06 (0,94-1,18)</p> <p>→ ASC 0,98 (0,85-1,14)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de ciclosporine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 2,54 (1,87-3,45)</p> <p>→ ASC 4,53 (3,26-6,30)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,60 (0,53-0,69)</p> <p>→ ASC 1,04 (0,90-1,20)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
Tacrolimus ⁴	Tacrolimus <p>→ Cmax 0,73 (0,59-0,90)</p> <p>→ ASC 1,19 (0,94-1,40)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de tacrolimus, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 0,97 (0,65-1,43)</p> <p>→ ASC 1,13 (0,81-1,57)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,97 (0,83-1,14)</p> <p>→ ASC 1,19 (0,87-1,13)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	

AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTION INVERSE		
Étévirine ¹	Étévirine <p>→ Cmax 0,95 (0,85-1,06)</p> <p>→ ASC 0,96 (0,91-1,03)</p> <p>→ Cmin 0,96 (0,93-0,98)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'étévirine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 0,81 (0,60-1,10)</p> <p>→ ASC 0,94 (0,76-1,16)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,77 (0,70-0,84)</p> <p>→ ASC 0,84 (0,74-0,92)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
Emtricitabine ¹	Emtricitabine <p>→ Cmax 0,97 (0,88-1,07)</p> <p>→ ASC 0,99 (0,94-1,05)</p> <p>→ Cmin 1,04 (0,98-1,11)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et d'emtricitabine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 0,81 (0,60-1,10)</p> <p>→ ASC 0,94 (0,76-1,16)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,77 (0,70-0,84)</p> <p>→ ASC 0,84 (0,74-0,92)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
Fumarate de télopravir ²	Télopravir <p>→ Cmax 1,25 (1,08-1,45)</p> <p>→ ASC 0,98 (0,91-1,05)</p> <p>→ Cmin 0,99 (0,91-1,07)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de fumarate de télopravir, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 0,81 (0,60-1,10)</p> <p>→ ASC 0,94 (0,76-1,16)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,77 (0,70-0,84)</p> <p>→ ASC 0,84 (0,74-0,92)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	

Ribavirine ¹	Ribavirine <p>→ Cmax 1,05 (0,97-1,13)</p> <p>→ ASC 1,01 (0,94-1,07)</p> <p>→ Cmin 0,99 (0,94-1,04)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de ribavirine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 1,21 (0,90-1,62)</p> <p>→ ASC 1,01 (0,81-1,27)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 1,06 (0,99-1,14)</p> <p>→ ASC 1,01 (0,97-1,10)</p> <p>→ Cmin 0,98 (0,94-1,02)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	

AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH		
Darunavir boosté par le ritonavir ¹	Darunavir <p>→ Cmax 0,97 (0,94-1,01)</p> <p>→ ASC 0,97 (0,94-1,02)</p> <p>→ Cmin 0,86 (0,76-0,96)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de darunavir (boosté par le ritonavir), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 1,45 (1,10-1,92)</p> <p>→ ASC 1,34 (1,12-1,59)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 0,97 (0,90-1,05)</p> <p>→ ASC 1,24 (1,18-1,30)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	

AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Raltegravir ¹	Raltegravir <p>→ Cmax 0,57 (0,44-0,75)</p> <p>→ ASC 0,73 (0,59-0,91)</p> <p>→ Cmin 0,95 (0,81-1,12)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de raltegravir, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Sofosbuvir <p>→ Cmax 0,87 (0,71-1,08)</p> <p>→ ASC 0,95 (0,82-1,09)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	GS-331007 <p>→ Cmax 1,09 (0,99-1,20)</p> <p>→ ASC 1,03 (0,97-1,08)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	

CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate /éthinyloestradiol	Norgestimate <p>→ Cmax 1,06 (0,93-1,22)</p> <p>→ ASC 1,13 (0,97-1,30)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	En cas de co-administration de sofosbuvir et de norgestimate/éthinyloestradiol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Norgestrel <p>→ Cmax 1,18 (0,99-1,41)</p> <p>→ ASC 1,19 (0,98-1,44)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	
	Éthinylœstradiol <p>→ Cmax 1,14 (0,96-1,36)</p> <p>→ ASC 1,18 (0,97-1,25)</p> <p>Cmin (ND/SC)</p>	

ND/SO = non disponible/sans objet

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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

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