

MONOGRAPHIE
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **MODERIBA**^{MC}

Comprimés de ribavirine, norme d'AbbVie
(200 mg, 400 mg et 600 mg)

Antiviral

Date de rédaction :
16 janvier 2015

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
St-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date de révision :

Numéro de contrôle : 176256

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
CONSERVATION ET STABILITÉ	23
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....24

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ÉTUDES CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	42
RÉFÉRENCES	45

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS46

PrMODERIBA^{MC}

ribavirine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et dosages	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimé / 200 mg, 400 mg, 600 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MODERIBA^{MC} (ribavirine) est indiqué en association avec d'autres agents pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes, y compris les patients qui présentent une cirrhose compensée.

Le traitement par MODERIBA doit être amorcé et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Personnes âgées (> 65 ans) :

En général, il convient d'administrer MODERIBA avec prudence chez les personnes âgées, vu la fréquence plus grande d'anémie, d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de MODERIBA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [**< 18 ans**]**).

CONTRE-INDICATIONS

MODERIBA^{MC} (ribavirine) doit être utilisé en association avec d'autres agents thérapeutiques pour le traitement de l'hépatite C chronique. Les contre-indications qui s'appliquent à ces agents s'appliquent donc également au traitement d'association par la ribavirine. Il faut consulter la *monographie des autres agents utilisés en association avec la ribavirine avant d'amorcer le traitement par MODERIBA*.

MODERIBA est contre-indiqué chez les patients suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Femmes enceintes et hommes dont la partenaire est enceinte, en raison du risque d'anomalies congénitales et de mort du fœtus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).
- Patients atteints d'hémoglobinopathies (p. ex., thalassémie ou drépanocytose [anémie falciforme]).
- Patients prenant de la didanosine, parce que l'exposition au métabolite actif de la didanosine (didésoxyadénosine 5'-triphosphate) est augmentée. Des cas d'insuffisance hépatique mortelle, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite et d'hyperlactatémie/acidose lactique symptomatique ont été signalés chez des patients recevant de la didanosine en concomitance avec de la ribavirine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La ribavirine en monothérapie n'est pas efficace pour le traitement de l'hépatite C chronique.
- L'anémie hémolytique qui accompagne le traitement par la ribavirine peut aggraver une cardiopathie et entraîner un infarctus du myocarde mortel ou non mortel. Les patients ayant des antécédents de cardiopathie importante ou instable ne doivent pas être traités par MODERIBA^{MC} (ribavirine) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique).
- D'importants effets tératogènes et embryocides ont été mis en évidence chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Par conséquent, MODERIBA est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les patients de sexe masculin dont la partenaire est enceinte. Une extrême prudence s'impose pour éviter la grossesse durant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement, tant chez les patientes qui prennent MODERIBA que chez les partenaires féminines des patients de sexe masculin qui prennent MODERIBA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction).

Généralités

Il faut consulter la monographie des agents utilisés en association avec la ribavirine avant d'amorcer le traitement par MODERIBA.

Appareil cardiovasculaire

Bien que la ribavirine n'agisse pas directement sur la fonction cardiovasculaire, l'anémie qui accompagne le traitement par ce médicament peut aggraver une cardiopathie et entraîner un infarctus du myocarde mortel ou non mortel. Par conséquent, MODERIBA doit être administré avec prudence aux patients atteints d'une cardiopathie. Les patients doivent être évalués avant le début du traitement et surveillés de manière adéquate pendant celui-ci. Si l'état cardiovasculaire se détériore en raison d'une anémie, le traitement par MODERIBA doit être interrompu temporairement ou définitivement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Posologie recommandée et ajustement posologique, **Modification de la dose**).

MODERIBA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une cardiopathie grave, non maîtrisée ou instable.

Système hématopoïétique

Le principal effet toxique de la ribavirine est l'anémie hémolytique. L'anémie associée à MODERIBA apparaît de une à deux semaines après le début du traitement. Étant donné que la diminution initiale soudaine du taux d'hémoglobine peut être importante, il est conseillé de demander la mesure du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite avant le traitement, ainsi que

deux et quatre semaines après le début du traitement ou plus souvent lorsque le tableau clinique le justifie. Le patient devrait ensuite être suivi comme il convient.

Des précautions s'imposent lorsqu'on amorce le traitement chez tout patient ayant un risque d'anémie grave au départ (p. ex., sphérocytose, antécédents d'hémorragie gastro-intestinale). MODERIBA doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont le taux d'hémoglobine initial est inférieur à 100 g/L.

La baisse de la concentration d'hémoglobine dans le sang pendant le traitement peut nécessiter l'ajustement de la dose de MODERIBA (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Modification de la dose**).

On a rapporté des cas de pancytopenie (diminution marquée du nombre d'érythrocytes, de neutrophiles et de plaquettes) et de dépression médullaire se produisant dans un intervalle de trois à sept semaines après l'administration concomitante de ribavirine et d'azathioprine. Cette myélotoxicité s'est révélée réversible dans les quatre à six semaines suivant l'arrêt du traitement antiviral contre le VHC et de la prise concomitante d'azathioprine, et n'est pas réapparue à la reprise de chacun de ces traitements administré seul (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le comportement pharmacocinétique d'une dose unique de ribavirine chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh) est semblable à celui de témoins dont la fonction hépatique est normale. L'innocuité et l'efficacité de la ribavirine n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'une cirrhose décompensée.

Fonction rénale

MODERIBA ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. La clairance de la ribavirine est considérablement réduite chez les patients dont la créatininémie est supérieure à 177 µmol/L ou dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. L'hémodialyse a des effets négligeables sur la concentration plasmatique de ribavirine.

Fonction sexuelle/reproduction

On a montré que la ribavirine avait un pouvoir tératogène et (ou) embryocide important chez toutes les espèces animales ayant fait l'objet d'études adéquates, et ce, à des doses très inférieures à la dose recommandée chez l'humain. Des malformations du crâne, du palais, des yeux, des mâchoires, des membres, du squelette, du système nerveux central et de l'appareil digestif ont été observées. La fréquence et la gravité des effets tératogènes augmentaient en parallèle avec la dose de ribavirine. La survie des fœtus et des petits était réduite.

La ribavirine s'accumule dans l'espace intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. Dans les études chez les animaux, la ribavirine a produit des changements dans le

sperme à des doses s'approchant de la dose clinique. On ignore si la ribavirine contenue dans le sperme exerce ses effets tératogènes connus après la fécondation de l'ovule. En raison du risque de tératogénicité, il est recommandé que les patients des deux sexes utilisent une méthode de contraception efficace (au moins deux formes fiables, une pour chaque partenaire) pendant le traitement par la ribavirine et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

Populations particulières

Femmes enceintes

Avant la mise en route du traitement par la ribavirine, le médecin doit pleinement informer les patients des deux sexes du risque tératogène de MODERIBA, de la nécessité d'utiliser de manière continue deux formes de contraception efficaces, de la possibilité que les méthodes de contraception échouent et des conséquences possibles d'une grossesse si elle se produisait pendant le traitement. Pour les tests de surveillance de la grossesse, voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire**.

Patientes

MODERIBA ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et (ou) la mort d'un fœtus qui y serait exposé. Une grande prudence s'impose pour éviter la grossesse chez les patientes et chez les partenaires féminines des patients de sexe masculin étant donné que d'importants effets tératogènes et (ou) embryocides ont été mis en évidence chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Le traitement par MODERIBA ne doit être amorcé que si un résultat négatif à un test de grossesse a été obtenu juste avant. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires masculins ainsi que les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent utiliser au moins deux formes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins six mois (c'est-à-dire, 15 demi-vies d'élimination de la ribavirine) après la fin de ce dernier. Si une grossesse survient durant le traitement ou au cours des six mois qui suivent son arrêt, la patiente ou le patient doit être informé du risque tératogène important que représente MODERIBA pour le fœtus. Des tests de grossesse mensuels doivent être effectués de façon systématique au cours de cette période (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire**).

Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines

Une extrême prudence s'impose pour éviter les grossesses chez les partenaires féminines des patients de sexe masculin qui prennent MODERIBA. Dans les études chez les animaux, la ribavirine a produit des changements dans le sperme à des doses inférieures à la dose clinique. On ignore si la ribavirine contenue dans le sperme exerce ses effets tératogènes connus après la fécondation de l'ovule. Il faut donc conseiller aux patients de sexe masculin et à leurs partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser simultanément deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par MODERIBA et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement. Un test de grossesse doit être effectué avant le début du traitement.

Femmes qui allaitent

On ignore si la ribavirine est excrétée dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et pour éviter tout risque d'effet indésirable résultant de la prise de MODERIBA chez le nourrisson allaité, il faut décider s'il convient d'interrompre l'allaitement ou de mettre fin au traitement par MODERIBA en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MODERIBA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de MODERIBA est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il convient d'administrer MODERIBA avec prudence chez les personnes âgées, vu la fréquence plus grande d'anémie, d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes dans cette population. Le risque de réactions toxiques à ce produit peut donc augmenter chez les personnes dont la fonction rénale est altérée.

Co-infection par le VIH ou le VHB

L'innocuité et l'efficacité de MODERIBA en traitement d'association n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Greffe de foie

L'innocuité et l'efficacité de MODERIBA en traitement d'association n'ont pas été établies chez les patients qui ont reçu une greffe de foie.

Surveillance et examens de laboratoire

Les analyses biochimiques standards du sang (hémogramme et numération leucocytaire, numération plaquettaire, électrolytes, glycémie, créatininémie, fonction hépatique, acide urique) doivent être réalisées chez tous les patients avant la mise en route du traitement et pendant ce dernier, en fonction de l'état clinique du patient.

Un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer. Un test de grossesse doit être effectué tous les mois durant le traitement d'association par MODERIBA et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement, tant chez les patientes que chez les partenaires féminines des patients de sexe masculin.

Les patients qui présentent des anomalies cardiaques préexistantes devraient subir un électrocardiogramme avant le traitement par MODERIBA et faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La section des effets indésirables de la monographie des agents utilisés en association avec MODERIBA^{MC} (ribavirine) devrait également être consultée.

Pour des renseignements détaillés sur les effets indésirables rapportés chez des patients traités par MODERIBA en association avec HOLKIRA PAK, veuillez consulter la monographie d'HOLKIRA PAK.

Chez les sujets recevant MODERIBA en association avec HOLKIRA PAK, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 10 % des sujets) et considérés comme liés au médicament à l'étude par les investigateurs des centres ont été la fatigue, les céphalées, les nausées, le prurit et l'insomnie. La proportion de sujets ayant cessé définitivement le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament a été de 0,8 % (17/2044). Par ailleurs, 0,5 % des sujets (11/2044) ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament. Enfin, la dose de ribavirine a été réduite chez 3,5 % des sujets (72/2044) en raison d'effets indésirables liés au médicament.

Le profil d'innocuité de MODERIBA et d'HOLKIRA PAK chez les sujets atteints de cirrhose était semblable à celui des sujets qui ne souffraient pas de cirrhose.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La ribavirine est utilisée en association avec d'autres agents. Veuillez consulter la monographie des agents en question pour obtenir la liste complète des effets indésirables observés au cours des études cliniques.

Ribavirine en association avec HOLKIRA PAK

Le **Tableau 1** présente les effets indésirables du médicament (grades 2 à 4) observés chez ≥ 3 % des sujets au cours des études de phase III.

La gravité de la majorité des effets indésirables notés dans les études de phase III était de grade 1. Le profil d'innocuité d'HOLKIRA PAK administré en association avec la ribavirine concordait avec le profil d'innocuité connu de la ribavirine. Dans ces études cliniques de phase III, la dose quotidienne de MODERIBA utilisée était de 1000 mg chez les patients dont le

poids était inférieur à 75 kg et de 1200 mg chez ceux dont le poids était égal ou supérieur à 75 kg, et elle a été administrée par voie orale en deux doses fractionnées.

Tableau 1. Présentation côte à côte des taux d'effets indésirables (grades 2 à 4) observés chez ≥ 3 % des sujets au cours des études de phase III*

Effet indésirable	SAPPHIRE I et II		PEARL II, III et IV		TURQUOISE II (sujets atteints de cirrhose)
	HOLKIRA PAK + RBV** 12 semaines N = 770 n (%)	Placebo 12 semaines N = 255 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 semaines N = 401 n (%)	HOLKIRA PAK 12 semaines N = 509 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 ou 24 semaines N = 380 n (%)
Fatigue	29 (3,8)	4 (1,6)	26 (6,5)	22 (4,3)	15 (3,9)
Nausées	26 (3,4)	2 (0,8)	2 (0,5)	2 (0,4)	8 (2,1)
Asthénie	22 (2,9)	3 (1,2)	6 (1,5)	1 (0,2)	12 (3,2)
Céphalées	35 (4,5)	6 (2,3)	10 (2,5)	12 (2,4)	12 (3,2)

* Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les effets indésirables apparus en cours de traitement et considérés comme au moins possiblement liés au médicament à l'étude par les investigateurs des centres.

** RBV = ribavirine

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 3 %)

Les effets indésirables apparus en cours de traitement (grades 2 à 4), considérés comme au moins possiblement liés au médicament à l'étude par les investigateurs des centres et qui se sont produits chez moins de 3 % des sujets au cours des études de phase III sont énumérés ci-dessous par système organique (**Tableau 2**).

Tableau 2. Effets indésirables (grades 2 – 4) observés chez < 3 % des sujets au cours des études de phase III

Système organique	Effets indésirables
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Anémie, leucopénie, neutropénie
Troubles cardiaques :	Extrasystoles, palpitations, tachycardie sinusale, tachycardie, extrasystoles ventriculaires
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Acouphène
Troubles endocriniens :	Goitre, hypothyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne
Troubles oculaires :	Blépharite : kératite ulcéreuse, déficience visuelle
Troubles gastro-intestinaux :	Gêne abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, gêne ano-rectale, constipation, caries dentaires, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, selles fréquentes, trouble gastro-intestinal, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, hyperchlorhydrie, ulcération des lèvres, pancréatite, haut-le-cœur, vomissements
Troubles généraux et affections au point d'administration :	Gêne thoracique, frissons, énergie accrue, diminution de la tolérance à l'effort, faim, inflammation, symptômes pseudogrippaux, irritabilité, malaise, œdème périphérique, douleur, amélioration d'une affection préexistante, goût du produit anormal, pyrexie, enflure
Troubles hépatobiliaires :	Hyperbilirubinémie, ictère
Troubles du système immunitaire :	Allergies saisonnières
Infections et infestations :	Abcès, bronchite, cellulite, infection de l'oreille, gastro-entérite, infection gingivale, infection à herpès simplex, infection des voies respiratoires inférieures, rhinopharyngite, herpès buccal, sinusite, infection de la peau, infection des voies respiratoires supérieures, abcès dentaire
Investigations :	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux sérique de bilirubine, augmentation du taux sérique de bilirubine non conjuguée, irritabilité, malaise, électrocardiogramme anormal, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre de réticulocytes, augmentation du taux des transaminases, diminution du poids, diminution du nombre de globules blancs
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Baisse de l'appétit, diabète sucré, goutte, hyperphosphatémie, hypertriglycémie, hypophosphatémie, augmentation de l'appétit, acidose lactique
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Arthralgie, arthrite, masse axillaire, dorsalgie, douleurs osseuses, bursite, spasmes musculaires, douleurs thoraciques musculosquelettiques, raideur musculosquelettique, myalgie, douleurs cervicales, douleurs aux extrémités, sensation de lourdeur, tendinite
Troubles du système nerveux :	Ataxie, accident vasculaire cérébral, troubles de l'attention, étourdissements, dysgueusie, hyperesthésie, tremblements intentionnels, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, névralgie, paresthésie, présyncope, syndrome des jambes sans repos, somnolence, syncope, céphalées de tension, tremblements

Troubles psychiatriques :	Rêves inhabituels, labilité émotionnelle, agitation, colère, anxiété, trouble anxieux, humeur dépressive, dépression, trouble émotionnel, humeur euphorique, insomnie, baisse de la libido, altération de l'état mental, altération de l'humeur, sautes d'humeur, nervosité, cauchemars, troubles du sommeil, idées suicidaires, tendance à pleurer, insomnie terminale
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Aménorrhée, ménorragie, métrorragie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Insuffisance respiratoire aiguë, maladie pulmonaire obstructive chronique, toux, dyspnée, dyspnée à l'effort, hypoxie, dépression respiratoire, syndrome de l'apnée du sommeil
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Alopécie, cloques, sueurs froides, pellicules, sécheresse cutanée, érythème, sueurs nocturnes, photodermatose, réaction de photosensibilité, prurit, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, odeur anormale de la peau, réaction cutanée
Troubles vasculaires :	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Anomalies des résultats des examens de laboratoire

Les variations de la valeur de certains paramètres de laboratoire sont décrites au **Tableau 3**. Ces données sont présentées côte à côte par souci de simplicité; il est déconseillé de procéder à des comparaisons directes d'études dont la méthodologie diffère.

Tableau 3. Anomalies de certains résultats d'examens de laboratoire apparues en cours de traitement

Paramètres de laboratoire	SAPPHIRE I et II		PEARL II, III et IV		TURQUOISE II (sujets atteints de cirrhose)
	HOLKIRA PAK + RBV 12 semaines N = 770 n (%)	Placebo 12 semaines N = 255 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 semaines N = 401 n (%)	HOLKIRA PAK 12 semaines N = 509 n (%)	HOLKIRA PAK + RBV 12 ou 24 semaines N = 380 n (%)
ALT					
> 5 - 20 × LSN* (grade 3)	6/765 (0,8 %)	10/254 (3,9 %)	3/401 (0,7 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × LSN (grade 4)	3/765 (0,4 %)	0	0	0	2/380 (0,5 %)
Hémoglobine					
< 10 - 8 g/dL (grade 2)	41/765 (5,4 %)	0	23/401 (5,7 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 8 - 6,5 g/dL (grade 3)	1/765 (0,1 %)	0	2/401 (0,5 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 6,5 g/dL (grade 4)	0	0	0	0	1/380 (0,3 %)
Bilirubine totale					
> 3 - 10 × LSN (grade 3)	19/765 (2,5 %)	0	23/401 (5,7 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × LSN (grade 4)	1/765 (0,1 %)	0	0	0	0

* LSN : limite supérieure de la normale selon le laboratoire qui a effectué les tests; ALT : alanine aminotransférase; RBV : ribavirine

Élévations du taux sérique d'ALT

Consulter la monographie d'HOLKIRA PAK.

Hémoglobine

Le traitement par la ribavirine en association avec HOLKIRA PAK pour l'infection par le VHC a été associé à une diminution graduelle du taux d'hémoglobine. L'anémie attribuable à une hémolyse est l'effet toxique le plus important du traitement par la ribavirine. La diminution la plus rapide du taux d'hémoglobine s'est produite au cours des 4 premières semaines de traitement (voir le **Tableau 3** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Modification de la dose**).

Élévations du taux sérique de bilirubine

Des élévations transitoires du taux de bilirubine (principalement de la bilirubine libre) ont été observées chez des sujets recevant HOLKIRA PAK avec la ribavirine, en lien avec l'inhibition des transporteurs de bilirubine OATP1B1/1B3 par le paritaprévir et l'hémolyse provoquée par la ribavirine. Les élévations du taux de bilirubine sont survenues après le début du traitement, ont atteint un sommet à la semaine 1 de l'étude et se sont généralement résorbées avec la poursuite du traitement. Les élévations du taux de bilirubine n'étaient pas associées à des élévations du taux des aminotransférases.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables du médicament observés dans le cadre de la pharmacovigilance ne sont pas encore connus pour les traitements d'association comprenant la ribavirine et HOLKIRA PAK.

Les effets indésirables suivants ont été mis en évidence et signalés dans le cadre de l'emploi du traitement d'association par l'interféron alpha2a pégylé et la ribavirine après l'approbation de ce traitement. Comme il s'agit de déclarations volontaires d'effets indésirables survenus dans une population dont on ignore la taille, il est impossible d'en estimer avec précision la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition aux médicaments.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Érythroblastopénie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Déficiences auditives, perte de l'ouïe
Troubles oculaires :	Décollement de la rétine séreux
Troubles immunitaires :	Rejet de greffe hépatique et rénal
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Déshydratation
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Syndrome de Stevens Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

MODERIBA^{MC} (ribavirine) doit être utilisé en association avec d'autres produits. Veuillez consulter la monographie des produits en question pour obtenir une liste détaillée de leurs interactions médicamenteuses.

MODERIBA n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du cytochrome P450. Le risque d'interactions liées aux enzymes du cytochrome P450 est minime.

L'administration concomitante de ribavirine avec un antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la méthicone a réduit la biodisponibilité de la ribavirine (diminution de 14 % de l'ASC_{0-t}). Ce changement n'est pas considéré comme important sur le plan clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique entre des produits contenant de l'interféron alpha et la ribavirine n'a été observée au cours des études cliniques dans lesquelles les deux agents étaient utilisés en traitement d'association. MODERIBA n'est pas éliminé par les mêmes voies qu'HOLKIRA PAK et n'interagit pas avec HOLKIRA PAK, pas plus qu'il ne contribue à ses interactions médicamenteuses.

Aucune donnée n'indique que la ribavirine interagit avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou les inhibiteurs de la protéase (c.-à-d., les inhibiteurs de la protéase du VIH).

Compte tenu de la longue demi-vie de la ribavirine (environ 300 heures suivant l'administration de doses multiples), toute interaction médicamenteuse potentielle peut persister pendant une période allant jusqu'à deux mois (5 fois la demi-vie de la ribavirine) après la fin du traitement.

Interactions médicament–médicament

Tableau 4. Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Commentaires cliniques
<i>Antiviraux (anti-VIH)</i>	
Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse : stavudine	Les données obtenues <i>in vitro</i> indiquent qu'aux concentrations thérapeutiques, la ribavirine inhibe la phosphorylation de la stavudine; par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'on administre la stavudine et MODERIBA en concomitance.
zidovudine	Les concentrations de ribavirine pourraient être augmentées par la zidovudine, ce qui accroîtrait le risque d'anémie. L'utilisation de MODERIBA en concomitance avec la zidovudine dans le traitement des patients infectés à la fois par le VIH et le VHC n'est pas conseillée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Commentaires cliniques
lamivudine	Dans une sous-étude pharmacocinétique de 12 semaines effectuée chez 47 patients co-infectés par le VHC et le VIH en vue de déterminer les effets de la ribavirine sur la phosphorylation intracellulaire de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont la lamivudine, la stavudine et la zidovudine, aucune indication d'interaction médicamenteuse n'a été observée.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : didanosine	Selon les données obtenues <i>in vitro</i> , la ribavirine augmente les concentrations intracellulaires de didanosine triphosphate. Des cas d'insuffisance hépatique mortelle, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite et d'hyperlactémie/acidose lactique symptomatique ont été signalés chez des patients recevant de la didanosine en concomitance avec de la ribavirine, avec ou sans stavudine. La ribavirine est contre-indiquée avec la didanosine.
<i>Autres agents</i>	
Immunosuppresseurs : azathioprine	La ribavirine exerce un effet inhibiteur sur le métabolisme de l'azathioprine, pouvant entraîner une accumulation de 6-méthylthio-inosine monophosphate, lequel a été associé à une myélotoxicité. Dans les cas où les bienfaits associés à l'administration de MODERIBA en concomitance avec l'azathioprine l'emportent sur les risques, il est recommandé de surveiller de près les paramètres sanguins durant l'utilisation concomitante d'azathioprine afin de déceler tout signe de myélotoxicité et de mettre fin au traitement par ces médicaments, le cas échéant.

Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité de MODERIBA augmente avec l'ingestion d'aliments. MODERIBA doit être pris avec de la nourriture (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Effets des aliments sur l'absorption orale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**).

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre MODERIBA et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

Les effets de MODERIBA sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

Interactions du médicament sur le mode de vie

Les patients qui présentent des étourdissements, de la confusion, de la somnolence et de la fatigue doivent être avisés d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Interactions médicament-alcool

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool, étant donné que ce dernier peut exacerber l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La ribavirine en monothérapie n'est pas efficace et MODERIBA^{MC} (ribavirine) doit être utilisé uniquement en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique.

Pour des instructions détaillées sur la posologie et l'administration de MODERIBA en association avec HOLKIRA PAK, veuillez consulter la monographie d'HOLKIRA PAK.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée et la durée du traitement par MODERIBA doivent être personnalisées selon le poids corporel, les caractéristiques de la maladie au départ (p. ex., génotype), la réponse au traitement et les affections sous-jacentes. Selon l'agent ou les agents utilisés dans l'association, la dose de MODERIBA varie entre 800 mg et 1200 mg par jour (et peut aller jusqu'à 1400 mg dans certains cas). Pour obtenir de l'information sur la posologie et la durée du traitement par la ribavirine en association avec d'autres agents chez les patients atteints d'une hépatite C chronique, veuillez consulter la monographie des produits utilisés.

La dose quotidienne de MODERIBA en association avec HOLKIRA PAK est de 1000 mg chez les patients dont le poids est inférieur à 75 kg et de 1200 mg chez les patients dont le poids est égal ou supérieur à 75 kg; elle s'administre par voie orale en deux doses fractionnées.

Pour maximiser son absorption, MODERIBA administré en association avec HOLKIRA PAK doit être pris avec de la nourriture, peu importe sa teneur en matières grasses ou en calories (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**, **Absorption**, *Effets des aliments sur l'absorption orale*).

Le **Tableau 5** présente le schéma thérapeutique et la durée du traitement recommandés selon la population de patients.

Tableau 5. Traitement par MODERIBA en association avec HOLKIRA PAK : schéma thérapeutique et durée du traitement selon la population de patients

Population de patients	Traitement	Durée
Sous-type 1a, sans cirrhose	MODERIBA* + HOLKIRA PAK	12 semaines
Sous-types 1a et 1b, avec cirrhose	MODERIBA* + HOLKIRA PAK	12 semaines†

* L'administration d'HOLKIRA PAK sans ribavirine peut être envisagée comme option thérapeutique chez les patients exempts de cirrhose n'ayant jamais été traités qui sont infectés par le VHC de sous-type 1a, qui ne tolèrent pas la ribavirine ou pour lesquels elle est contre-indiquée (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). La décision quant au traitement doit se fonder sur une évaluation des bienfaits possibles et des risques pour chaque patient.

† Un traitement de 24 semaines par MODERIBA en association avec HOLKIRA PAK est recommandé chez les patients infectés par le VHC de sous-type 1a qui sont atteints de cirrhose compensée et qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur (réponse nulle) par l'interféron pégylé et la ribavirine (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Remarque : Le traitement associant MODERIBA et HOLKIRA PAK est recommandé chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 dont le sous-type n'est pas connu ou présentant une infection de génotype 1 mixte.

Modification de la dose

En général, la dose de MODERIBA devrait être ajustée en fonction de la tolérance du patient au médicament. En cas d'effets indésirables graves ou d'anomalies importantes des résultats des examens de laboratoire, la dose doit être modifiée ou le traitement doit être interrompu temporairement jusqu'à ce que les effets indésirables s'atténuent ou diminuent en intensité. Si l'intolérance persiste après la modification de la dose, l'arrêt du traitement par la ribavirine pourrait être nécessaire.

Des lignes directrices ont été élaborées pour la modification de la dose de MODERIBA (voir le **Tableau 6**).

Tableau 6. Lignes directrices pour la modification de la dose des comprimés MODERIBA pour la prise en charge de l'anémie survenant en cours de traitement

Paramètre de laboratoire	Ne réduire la dose de MODERIBA à 600 mg/jour ^a que si :	Cesser le traitement par MODERIBA si ^b :
Hémoglobine : patients non atteints de cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Hémoglobine : patients ayant des antécédents de cardiopathie stable	Diminution de ≥ 2 g/dL du taux d'hémoglobine au cours de toute période de 4 semaines pendant le traitement (réduction permanente de la dose)	< 12 g/dL malgré 4 semaines à dose réduite

^a Les patients dont la dose de ribavirine est réduite à 600 mg par jour reçoivent un comprimé de 200 mg le matin et deux comprimés de 200 mg ou un comprimé de 400 mg le soir.

^b Si l'anomalie est corrigée, le traitement par la ribavirine peut être repris à raison de 600 mg par jour, puis la dose peut être portée à 800 mg par jour à la discrétion du médecin traitant. Toutefois, un retour à des doses plus élevées n'est pas recommandé.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MODERIBA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [< 18 ans]**).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique de MODERIBA en fonction de l'âge n'est justifié chez les patients âgés. Au cours des études cliniques de phase III, 8,5 % des sujets (174/2053) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et les données sur l'utilisation clinique rapportées par ailleurs n'ont révélé aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Cela dit, il convient d'administrer MODERIBA avec prudence chez les personnes âgées, vu la fréquence plus grande d'anémie, d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes dans cette population.

Insuffisance hépatique

La fonction hépatique n'a pas d'incidence sur le comportement pharmacocinétique de la ribavirine. Par conséquent, aucun ajustement posologique de MODERIBA n'est requis dans les cas d'insuffisance hépatique. L'innocuité et l'efficacité de la ribavirine n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'une cirrhose décompensée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de MODERIBA n'est requis chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min. MODERIBA ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

Sexe

Aucun ajustement posologique de MODERIBA n'est requis en fonction du sexe.

Race

Aucun ajustement posologique de MODERIBA n'est requis en fonction de la race.

Arrêt de l'administration

Si le traitement par les autres agents utilisés en association avec MODERIBA est arrêté de façon définitive, il faut également cesser l'administration de MODERIBA.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de MODERIBA et qu'il s'en rend compte dans les six heures qui suivent, il doit la prendre le plus tôt possible. Si plus de six heures se sont écoulées depuis le moment où il prend habituellement MODERIBA, la dose oubliée NE doit PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut jamais prendre deux doses à la fois.

Administration

MODERIBA est administré par voie orale, en deux doses fractionnées (le matin et le soir), avec de la nourriture. En raison du pouvoir tératogène de la ribavirine, les comprimés ne doivent pas être brisés en morceaux ni broyés.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Aucun cas de surdosage par la ribavirine n'a été rapporté au cours des études cliniques. De l'hypocalcémie et de l'hypomagnésémie ont été observées chez des personnes ayant pris des doses de ribavirine supérieures à la dose recommandée. Dans la plupart de ces cas, la ribavirine avait été administrée par voie intraveineuse à des doses pouvant atteindre et, dans certains cas, dépasser quatre fois la dose quotidienne maximale recommandée par voie orale. Le traitement du surdosage par la ribavirine doit être constitué de mesures de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage par la ribavirine. En raison du volume de distribution élevé de la ribavirine, l'hémodialyse ne permet pas de retirer efficacement des quantités importantes du médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse qui s'est révélé actif *in vitro* à l'égard de certains virus à acide ribonucléique (ARN) et à acide désoxyribonucléique (ADN). Il a été démontré que la ribavirine en association avec HOLKIRA PAK produisait une inhibition additive, voire synergique, du réplicon du VHC de génotype 1 à la majorité des concentrations de médicament étudiées dans le cadre d'épreuves en cultures cellulaires de courte durée.

Le mode d'action par lequel la ribavirine contribue à l'efficacité antivirale n'est pas entièrement compris. Il fait probablement intervenir l'inhibition directe de la réplication du VHC, l'inhibition de l'inosine monophosphate déshydrogénase, l'induction de la mutagenèse et l'immunomodulation.

Pharmacodynamie

La forme orale de la ribavirine est utilisée en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique. La ribavirine seule a un effet limité sur les taux d'ARN du VHC et sur l'amélioration de l'histologie hépatique, comme l'ont démontré des études à répartition aléatoire contrôlées par placebo menées chez des patients atteints d'une hépatite C chronique confirmée.

Pharmacocinétique

Absorption

La ribavirine est rapidement absorbée et le T_{max} est de 1 à 2 heures. De multiples administrations de ribavirine deux fois par jour entraînent une importante accumulation du médicament et une exposition à l'état d'équilibre significativement plus élevée que les valeurs observées avec une dose unique. Chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1 qui ont reçu 1000 ou 1200 mg/jour de ribavirine en association avec HOLKIRA PAK dans le cadre des études de phase III, l'exposition à la ribavirine se caractérisait par une ASC_{24} à l'état d'équilibre de 47 800 ng·h/mL, une C_{max} de 2120 ng/mL et une C_{min} de 1870 ng/mL.

Effets des aliments sur l'absorption orale

L'absorption de la ribavirine est accentuée par la consommation d'aliments ou d'un repas riche en matières grasses. Pour atteindre les concentrations plasmatiques de ribavirine optimales, il est recommandé de prendre la ribavirine avec de la nourriture.

Distribution

L'élimination de la ribavirine est multiphasique. La ribavirine est largement distribuée; le volume de distribution est élevé et serait d'environ 4500 litres, ce qui reflète le mécanisme d'absorption cellulaire du médicament à travers les membranes, principalement par un transporteur équilibrant type 1 de nucléosides qui est présent dans presque tous les types de cellule. Ainsi, la ribavirine s'accumule dans les érythrocytes, les ovules et les spermatozoïdes. Les nucléotides de la ribavirine sont séquestrés dans les érythrocytes; la concentration de ribavirine est environ 60 fois plus élevée dans le sang entier que dans le plasma. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La ribavirine est métabolisée par deux voies : 1) une voie de phosphorylation réversible et 2) une voie de dégradation par déribosylation suivie de l'hydrolyse du groupement amide pour donner un métabolite, l'acide triazole carboxylique.

Excrétion

La ribavirine et ses métabolites, le triazole carboxamide et le diphosphate, sont principalement excrétés dans l'urine, la majeure partie de la dose étant éliminée sous forme de métabolites. Chez

les patients infectés par le VHC, la demi-vie d'élimination terminale moyenne de la ribavirine est d'environ 300 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Le comportement pharmacocinétique de MODERIBA^{MC} (ribavirine) n'a pas été établi chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [< 18 ans]**).

Personnes âgées

Des évaluations pharmacocinétiques spécifiques n'ont pas été effectuées chez les patients âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que la fonction rénale, et non l'âge, est le facteur déterminant du comportement pharmacocinétique de la ribavirine.

Insuffisance hépatique

Le comportement pharmacocinétique d'une dose unique de ribavirine chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh) est semblable à celui que l'on observe chez des témoins dont la fonction hépatique est normale.

Les analyses pharmacocinétiques des populations des études de phase III sur HOLKIRA PAK indiquent que l'exposition à la ribavirine était comparable (différence < 6 %) chez les sujets infectés par le VHC et atteints de cirrhose (classe A de Child-Pugh) et les sujets exempts de cirrhose. L'exposition à la ribavirine chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou grave s'est également révélée semblable à celle observée chez les sujets témoins dont la fonction hépatique était normale. Par conséquent, aucun ajustement posologique de MODERIBA n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'innocuité et l'efficacité de la ribavirine n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'une cirrhose décompensée.

Insuffisance rénale

Les sujets dont la clairance de la créatinine était supérieure à 50 mL/min présentaient une différence minime sur le plan de l'exposition à la ribavirine (8 %) comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. Le comportement pharmacocinétique d'une dose unique de ribavirine a été altéré chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. Des augmentations considérables des concentrations plasmatiques de ribavirine sont observées suivant la prise de ribavirine au schéma posologique recommandé chez les patients dont la créatininémie est supérieure à 2 mg/dL (> 177 $\mu\text{mol/L}$) ou dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (0,83 mL/s). MODERIBA ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Modification de la dose, Insuffisance rénale** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Garder MODERIBA^{MC} (ribavirine) à la température ambiante entre 15 et 30 °C. Garder le flacon soigneusement fermé pour protéger le produit de l'humidité.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de particularités de manipulation du produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MODERIBA^{MC} (ribavirine) est offert en comprimés dosés à 200 mg, à 400 mg et à 600 mg.

Les comprimés MODERIBA à 200 mg sont des comprimés enrobés de couleur bleu clair, en forme de capsule, portant l'inscription « 200 » gravée sur une face et le logo « 3RP » sur l'autre. Chaque flacon contient 168 comprimés.

Les comprimés MODERIBA à 400 mg sont des comprimés enrobés de couleur bleu moyen, en forme de capsule, portant l'inscription « 400 » gravée sur une face et le logo « 3RP » sur l'autre. Chaque flacon contient 56 comprimés.

Les comprimés MODERIBA à 600 mg sont des comprimés enrobés de couleur bleu foncé, en forme de capsule, portant l'inscription « 600 » gravée sur une face et le logo « 3RP » sur l'autre. Chaque flacon contient 56 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

Un comprimé MODERIBA à 200 mg contient 200 mg de ribavirine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polyéthylèneglycol 3350, povidone, talc, dioxyde de titane et laque d'aluminium carmin d'indigo.

Un comprimé MODERIBA à 400 mg contient 400 mg de ribavirine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polyéthylèneglycol 3350, povidone, talc, dioxyde de titane et laque d'aluminium bleu brillant FCF.

Un comprimé MODERIBA à 600 mg contient 600 mg de ribavirine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polyéthylèneglycol 3350, povidone, talc, dioxyde de titane et laque d'aluminium bleu brillant FCF.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

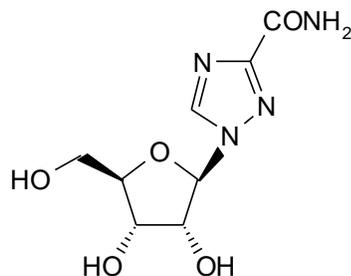
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : Ribavirine

Nom chimique : 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₁₂N₄O₅ 244,21

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La ribavirine est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Elle est aisément soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool anhydre.

ÉTUDES CLINIQUES

Veillez consulter la monographie des produits utilisés en association avec MODERIBA^{MC} (ribavirine) pour obtenir de l'information sur les études cliniques pertinentes.

Études cliniques : Ribavirine en association avec HOLKIRA PAK^{MC}

Méthodologie des études

L'efficacité et l'innocuité de MODERIBA en association avec HOLKIRA PAK ont été évaluées dans six études cliniques à répartition aléatoire de phase III, dont une réalisée exclusivement chez des sujets atteints de cirrhose (classe A de Child-Pugh), chez plus de 2300 sujets présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1, comme le résume le **Tableau 7**.

Tableau 7. Résumé de la méthodologie des études cliniques sur le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 1

N° de l'étude	Nombre de sujets traités ^a	Génotype (GT) du VHC	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée ^b
Patients n'ayant jamais été traités^c, exempts de cirrhose				
SAPPHIRE-I (M11-646)	631	GT1	Étude à double insu, avec répartition aléatoire et comparative avec placebo	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg ou placebo 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg ou placebo 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 ou 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines
PEARL-III (M13-961)	419	GT1b	Étude à double insu avec répartition aléatoire (RBV ou placebo de RBV)	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 à 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines

PEARL-IV (M14-002)	305	GT1a	Étude à double insu avec répartition aléatoire (RBV ou placebo de RBV)	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 à 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines
Patients ayant déjà été traités^d, exempts de cirrhose				
SAPPHIRE-II (M13-098)	394	GT1	Étude à double insu, avec répartition aléatoire et comparative avec placebo	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg ou placebo 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg ou placebo 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 ou 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines
PEARL-II (M13-389)	179	GT1b	Étude ouverte avec répartition aléatoire (avec ou sans RBV)	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 ou 1200 mg par jour (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 semaines
Patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités, atteints de cirrhose				
TURQUOISE- II (M13-099)	380	GT1	Étude ouverte avec répartition aléatoire de 12 ou de 24 semaines	Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir en comprimés : 25/150/100 mg 1 f.p.j.; dasabuvir en comprimés : 250 mg 2 f.p.j.; RBV en comprimés : 1000 à 1200 mg par jour ou placebo (en doses fractionnées 2 f.p.j.) Voie orale 12 ou 24 semaines

f.p.j. = fois par jour, IFN-peg = interféron pégylé, RBV = ribavirine

- a. Les sujets traités sont définis comme les sujets qui ont été répartis de façon aléatoire et qui ont reçu au moins une dose d'HOLKIRA PAK.
 - b. Dans le cas des sujets qui ont reçu de la ribavirine, la dose de ribavirine était de 1000 mg par jour chez les sujets de moins de 75 kg ou de 1200 mg par jour chez les sujets de 75 kg ou plus.
 - c. Les sujets n'ayant jamais été traités étaient définis comme les sujets n'ayant reçu aucun traitement antérieur pour une infection par le VHC.
 - d. Les sujets ayant déjà été traités répondaient à l'une des définitions suivantes : rechute après un traitement antérieur (ARN du VHC indétectable à la semaine 36 ou après au moins 36 semaines de traitement par l'association IFN-peg/RBV, mais détectable dans les 52 semaines de suivi du traitement), réponse partielle à un traitement antérieur (traitement d'au moins 20 semaines par l'IFN-peg/RBV et réduction supérieure ou égale à $2 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN du VHC à la semaine 12, mais ARN du VHC encore détectable à la fin du traitement) ou réponse nulle à un traitement antérieur (traitement d'au moins 12 semaines par l'IFN-peg/RBV et absence de réduction de $2 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN du VHC à la semaine 12 ou, dans les études PEARL III et PEARL IV, traitement d'au moins 4 semaines par l'IFN-peg/RBV et réduction $< 1 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN du VHC à la semaine 4).
-

La réponse virologique soutenue (RVS) (guérison virologique) était définie par un taux d'ARN du VHC non quantifiable ou indétectable 12 semaines après la fin du traitement (RVS₁₂) dans les études de phase III. La durée du traitement était fixe dans chaque étude et ne dépendait pas des taux d'ARN du VHC des sujets (pas d'algorithme de traitement selon la réponse). Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques au moyen du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0) pour utilisation avec le système High Pure. Le seuil inférieur de quantification du dosage était de 25 UI/mL.

Études cliniques chez des adultes n'ayant jamais été traités

L'étude SAPPHERE-I était une étude multicentrique internationale, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo, menée chez 631 adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant. HOLKIRA PAK a été administré pendant 12 semaines en association avec la ribavirine (RBV). Les sujets affectés de façon aléatoire au placebo ont reçu un placebo pendant 12 semaines, après quoi ils ont reçu HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine en mode ouvert pendant 12 semaines.

Les études PEARL-III et PEARL-IV étaient des études multicentriques internationales, à double insu, à répartition aléatoire et comparatives, menées chez 419 adultes exempts de cirrhose n'ayant jamais été traités auparavant et atteints d'une infection chronique par le VHC de sous-type 1b (PEARL-III) et chez 305 adultes exempts de cirrhose n'ayant jamais été traités auparavant et atteints d'une infection chronique par le VHC de sous-type 1a (PEARL-IV). Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 (PEARL-III) ou de 1:2 (PEARL-IV) pour recevoir HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets des études SAPPHERE-I, PEARL-III et PEARL-IV, n'ayant jamais été traités auparavant, sont présentées au **Tableau 8**.

Tableau 8. Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets des études SAPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant

Caractéristiques	SAPHIRE-I N = 631	PEARL-III N = 419	PEARL-IV N = 305
Âge (années)			
Médiane (plage)	52 (18 – 70)	50 (19 – 70)	54 (19 – 70)
Sexe, n (%)			
Masculin	344 (54,5)	192 (45,8)	199 (65,2)
Féminin	287 (45,5)	227 (54,2)	106 (34,8)
Race, n (%)			
Blanche	572 (90,6)	394 (94,3)	257 (84,3)
Noire ou afro-américaine	34 (5,4)	20 (4,8)	36 (11,8)
Asiatique	14 (2,2)	2 (0,5)	4 (1,3)
Autre	11 (1,7)	2 (0,5)	8 (2,6)
Origine ethnique, n (%)			
Hispanique ou latino-américaine	32 (5,1)	7 (1,7)	28 (9,2)
Aucune des précédentes	599 (94,9)	412 (98,3)	277 (90,8)
Indice de masse corporelle, n (%)			
< 30 kg/m ²	529 (83,8)	350 (83,5)	245 (80,3)
≥ 30 kg/m ²	102 (16,2)	69 (16,5)	60 (19,7)
Sous-type du VHC, n (%)			
1a	427 (67,7)	S.O.	304 (99,7)
1b	204 (32,3)	419 (100)	1 (0,3)
ARN du VHC au départ, taux			
Moyenne ± É-T (log ₁₀ UI/mL)	6,42 ± 0,63	6,31 ± 0,72	6,57 ± 0,63
< 800 000 UI/mL, n (%)	132 (20,9)	112 (26,7)	41 (13,4)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	499 (79,1)	307 (73,3)	264 (86,6)
IL28B, n (%)			
Génotype CC	194 (30,7)	88 (21,0)	94 (30,8)
Génotype non CC	437 (69,3)	331 (79,0)	211 (69,2)
Stade de la fibrose au départ, n (%)			
F0-F1	479 (75,9)	291 (69,6)	195 (63,9)
F2	97 (15,4)	85 (20,3)	56 (18,4)
≥ F3	55 (8,7)	42 (10,0)	54 (17,7)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, n (%)			
Non	535 (84,8)	380 (90,7)	242 (79,3)
Oui	96 (15,2)	39 (9,3)	63 (20,7)

S.O. = sans objet.

Résultats des études

Le **Tableau 9** présente les taux de RVS₁₂ chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1, qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines dans le cadre des études SAPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV. Tous les groupes de traitement ont satisfait au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité. Dans l'étude PEARL-III, HOLKIRA PAK sans ribavirine a procuré des taux de RVS₁₂ (99,0 %) semblables à ceux obtenus avec HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine (99,5 %). Dans l'étude PEARL-IV, HOLKIRA PAK sans ribavirine n'a pas satisfait aux critères préétablis de non-infériorité à HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine.

Tableau 9. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPHIRE-I Génotype 1	PEARL-III Sous-type 1b		PEARL-IV Sous-type 1a	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 473 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 210 % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 209 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 100 % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 205 % (n/N)
Taux global de RVS₁₂	96 (455/473)	99 (209/210)	99 (207/209)	97 (97/100)	90 (185/205)
IC à 95 %	94,5 à 97,9	98,6 à 100	97,7 à 100	93,7 à 100	86,2 à 94,3
VHC de sous-type 1a	95 (307/322)	S.O.	S.O.	97 (97/100)	90 (184/204)
VHC de sous-type 1b	98 (148/151)	99 (209/210)	99 (207/209)	S.O.	S.O.
Résultats chez les sujets sans RVS₁₂					
ÉV pendant le traitement ^a	< 1 (1/473) ^d	<1 (1/210)	0	1 (1/100)	3 (6/205)
Rechute ^b	2 (7/463) ^d	0	0	1 (1/98)	5 (10/194)
Autres ^c	2 (10/473)	0	1 (2/209)	1 (1/100)	2 (4/205)

IC = intervalle de confiance, Év = échec virologique, S.O. = sans objet, RBV = ribavirine

- L'échec virologique pendant le traitement était défini comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après un taux < 25 UI/mL durant le traitement, une hausse confirmée de $1 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN du VHC par rapport à son nadir, ou un taux d'ARN du VHC toujours ≥ 25 UI/mL après au moins 6 semaines de traitement.
- La rechute était définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après le traitement, avant ou pendant la période de RVS₁₂, chez des sujets ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 semaines de traitement.
- La catégorie Autres comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex., valeurs des taux d'ARN du VHC manquantes au cours de la période de RVS₁₂).
- Aucun sujet atteint d'une infection par le VHC de sous-type 1b n'a connu d'échec virologique pendant le traitement, et un sujet atteint d'une infection par le VHC de sous-type 1b a subi une rechute.

Le **Tableau 10** présente les taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV chez certains sous-groupes de sujets infectés par le VHC de génotype 1 et n'ayant jamais été traités auparavant.

Tableau 10. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-I, PEARL-III et PEARL-IV chez certains sous-groupes de sujets infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant jamais été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPPHIRE-I Génotype 1	PEARL-III Sous-type 1b		PEARL-IV Sous-type 1a	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 473 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 210 % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 209* % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 100** % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 205 % (n/N)
IL28B					
Génotype CC	97 (139/144)	100 (44/44)	98 (43/44)	100 (31/31)	97 (61/63)
Génotype non CC	96 (316/329)	99 (165/166)	99 (164/165)	96 (66/69)	87 (124/142)
Sexe					
Féminin	98 (197/202)	99 (103/104)	100 (123/123)	100 (30/30)	95 (72/76)
Masculin	95 (258/271)	100 (106/106)	98 (84/86)	96 (67/70)	88 (113/129)
Âge					
< 65 ans	96 (437/454)	99 (195/196)	99 (188/190)	97 (87/90)	90 (172/192)
≥ 65 ans	95 (18/19)	100 (14/14)	100 (19/19)	100 (10/10)	100 (13/13)
Race					
Noire	96 (27/28)	100 (11/11)	100 (11/11)	100 (10/10)	85 (23/27)
Non noire	96 (428/445)	99 (198/199)	99 (196/197)	97 (87/90)	91 (162/178)
Origine ethnique					
Hispanique ou latino-américaine	93 (25/27)	100 (2/2)	80 (4/5)	90 (9/10)	89 (16/18)
Aucune des précédentes	430/446 (96,4)	99 (207/208)	99 (203/204)	98 (88/90)	90 (169/187)
Indice de masse corporelle					
< 30 kg/m ²	97 (390/402)	100 (182/182)	100 (168/168)	99 (78/79)	92 (153/166)
≥ 30 kg/m ²	92 (65/71)	96 (27/28)	95 (39/41)	90 (19/21)	82 (32/39)
ARN du VHC au départ, taux					
< 800 000 UI/mL	98 (102/104)	100 (51/51)	100 (61/61)	100 (8/8)	91 (30/33)
≥ 800 000 UI/mL	96 (353/369)	99 (158/159)	99 (146/148)	97 (89/92)	90 (155/172)
Stade de la fibrose au départ					
F0-F1	97 (352/363)	99 (149/150)	100 (141/141)	97 (61/63)	92 (122/132)

Résultats du traitement	SAPPHIRE-I Génotype 1	PEARL-III Sous-type 1b		PEARL-IV Sous-type 1a	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 473 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 210 % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 209* % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 100** % (n/N)	HOLKIRA PAK N = 205 % (n/N)
F2	94 (66/70)	100 (38/38)	100 (47/47)	95 (20/21)	83 (29/35)
≥ F3	93 (37/40)	100 (22/22)	90 (18/20)	100 (16/16)	89 (34/38)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire					
Non	97 (389/403)	99 (189/190)	99 (189/190)	96 (80/83)	89 (142/159)
Oui	94 (66/70)	100 (20/20)	95 (18/19)	100 (17/17)	93 (43/46)

* Chez les sujets atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b sans cirrhose, HOLKIRA PAK seul pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

** Chez les sujets atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1a sans cirrhose, HOLKIRA PAK en association avec la RBV pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

RBV = ribavirine

Ces caractéristiques initiales du virus (sous-type du génotype 1, charge virale au départ) et de l'hôte (sexe, race, origine ethnique, âge, allèle de l'IL28B, indice de masse corporelle au départ, antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, stade de la fibrose) n'étaient pas associées à des taux inférieurs de RVS₁₂ dans les sous-groupes.

En outre, les sujets dont la dose de ribavirine avait été modifiée n'ont pas obtenu des taux de RVS₁₂ inférieurs.

Études cliniques chez des adultes ayant déjà été traités

L'étude SAPHIRE-II était une étude multicentrique internationale, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo, menée chez 394 sujets atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et n'ayant pas obtenu de RVS lors d'un traitement antérieur par l'interféron pégylé et la ribavirine (IFN-peg/RBV). HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine a été administré pendant 12 semaines. Les sujets affectés de façon aléatoire au placebo ont reçu un placebo pendant 12 semaines, après quoi ils ont reçu HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine pendant 12 semaines.

L'étude PEARL-II était une étude multicentrique internationale à répartition aléatoire et ouverte, menée chez 179 adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de sous-type 1b, exempts de cirrhose et n'ayant pas obtenu de RVS lors d'un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir HOLKIRA PAK avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets des études SAPPHIRE-II et PEARL-II ayant déjà été traités auparavant sont présentées au **Tableau 11**.

Tableau 11. Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets des études SAPPHIRE-II et PEARL-II exempts de cirrhose et ayant déjà été traités auparavant

Caractéristiques	SAPPHIRE-II N = 394	PEARL-II N = 179
Âge (années)		
Médiane (plage)	54 (19 – 71)	57 (26 – 70)
Sexe, n (%)		
Masculin	227 (57,6)	97 (54,2)
Féminin	167 (42,4)	82 (45,8)
Race, n (%)		
Blanche	355 (90,1)	165 (92,2)
Noire ou afro-américaine	32 (8,1)	7 (3,9)
Asiatique	6 (1,5)	3 (1,7)
Autre	1 (0,3)	4 (2,3)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou latino-américaine	25 (6,3)	3 (1,7)
Aucune des précédentes	369 (93,7)	176 (98,3)
Indice de masse corporelle, n (%)		
< 30 kg/m ²	316 (80,2)	140 (78,2)
≥ 30 kg/m ²	78 (19,8)	39 (21,8)
Sous-type du VHC, n (%)		
1a	230 (58,4)	S.O.
1b	163 (41,4)	179 (100)
ARN du VHC au départ, taux		
Moyenne ± É-T (log ₁₀ UI/mL)	6,55 ± 0,52	6,51 ± 0,55
< 800 000 UI/mL, n (%)	51 (12,9)	22 (12,3)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	343 (87,1)	157 (87,7)
IL28B, n (%)		
Génotype CC	41 (10,4)	17 (9,5)
Génotype non CC	353 (89,6)	162 (90,5)
Type de réponse à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV, n (%)		
Réponse nulle	193 (49,0)	63 (35,2)
Pas de réponse / réponse partielle	86 (21,8)	51 (28,5)
Rechute	115 (29,2)	65 (36,3)
Stade de la fibrose au départ, n (%)		
F0-F1	267 (67,8)	122 (68,2)

Caractéristiques	SAPPHIRE-II N = 394	PEARL-II N = 179
F2	70 (17,8)	32 (17,9)
≥ F3	57 (14,5)	25 (14,0)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, n (%)		
Non	313 (79,4)	156 (87,2)
Oui	81 (20,6)	23 (12,8)

S.O. = sans objet, RBV = ribavirine

Résultats des études

Le **Tableau 12** présente les taux de RVS₁₂ observés chez des sujets infectés par le VHC de génotype 1 et ayant déjà été traités, qui ont reçu HOLKIRA PAK en association avec la ribavirine pendant 12 semaines dans le cadre des études SAPPHIRE-II et PEARL-II, et HOLKIRA PAK seul dans l'étude PEARL-II. Tous les groupes de traitement ont satisfait au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 12. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-II et PEARL-II chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et ayant déjà été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPPHIRE-II Génotype 1	PEARL-II Sous-type 1b	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 297 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 88 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 91 % (n/N)
Taux global de RVS₁₂	96 (286/297)	97 (85/88)	100 (91/91)
IC à 95 %	94,1 à 98,4	92,8 à 100	95,9 à 100
VHC de sous-type 1a	96 (166/173)	S.O.	S.O.
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	95 (83/87)	S.O.	S.O.
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (36/36)	S.O.	S.O.
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	94 (47/50)	S.O.	S.O.
VHC de sous-type 1b	97 (119/123)	97 (85/88)	100 (91/91)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	95 (56/59)	94 (29/31)	100 (32/32)
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (28/28)	96 (24/25)	100 (26/26)

Résultats du traitement	SAPPHIRE-II Génotype 1	PEARL-II Sous-type 1b	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 297 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 88 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 91 % (n/N)
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	97 (35/36)	100 (32/32)	100 (33/33)
Résultats chez les sujets sans RVS₁₂			
ÉV pendant le traitement ^a	0	0	0
Rechute ^b	2 (7/293)	0	0
Autres ^c	1 (4/297)	3 (3/88)	0

IC = intervalle de confiance, Év = échec virologique, S.O. = sans objet, RBV = ribavirine.

* Chez les sujets atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b sans cirrhose, HOLKIRA PAK seul pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

- L'échec virologique pendant le traitement était défini comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après un taux < 25 UI/mL durant le traitement, une hausse confirmée de $1 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN du VHC par rapport à son nadir, ou un taux d'ARN du VHC toujours ≥ 25 UI/mL après au moins 6 semaines de traitement.
- La rechute était définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après le traitement, avant ou pendant la période de RVS₁₂, chez des sujets ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 semaines de traitement.
- La catégorie Autres comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex., valeurs des taux d'ARN du VHC manquantes au cours de la période de RVS₁₂).

Le **Tableau 13** Error! Reference source not found. présente les taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHIRE-II et PEARL-II chez certains sous-groupes de sujets infectés par le VHC de génotype 1 et ayant déjà été traités auparavant.

Tableau 13. Taux de RVS₁₂ notés dans les études SAPPHERE-II et PEARL-II chez certains sous-groupes de sujets infectés par le VHC de génotype 1, exempts de cirrhose et ayant déjà été traités auparavant

Résultats du traitement	SAPPHERE-II Génotype 1	PEARL-II Sous-type 1b	
	HOLKIRA PAK + RBV N = 297 % (n/N)	HOLKIRA PAK + RBV N = 88 % (n/N)	HOLKIRA PAK* N = 91 % (n/N)
IL28B			
Génotype CC	91 (31/34)	100 (10/10)	100 (7/7)
Génotype non CC	97 (255/263)	96 (75/78)	100 (84/84)
Sexe			
Féminin	97 (126/130)	98 (44/45)	100 (37/37)
Masculin	96 (160/167)	95 (41/43)	100 (54/54)
Âge			
< 65 ans	97 (269/277)	96 (70/73)	100 (76/76)
≥ 65 ans	85 (17/20)	100 (15/15)	100 (15/15)
Race			
Noire	95 (21/22)	100 (3/3)	100 (5/5)
Non noire	96 (265/275)	96 (82/85)	100 (86/86)
Origine ethnique			
Hispanique ou latino-américaine	95 (21/22)	50 (1/ 2)	100 (1/ 1)
Aucune des précédentes	96 (265/275)	98 (84/86)	100 (90/90)
Indice de masse corporelle			
< 30 kg/m ²	97 (231/238)	96 (68/71)	100 (69/69)
≥ 30 kg/m ²	93 (55/59)	100 (17/17)	100 (22/22)
ARN du VHC au départ, taux			
< 800 000 UI/mL	100 (42/42)	100 (13/13)	100 (9/9)
≥ 800 000 UI/mL	96 (244/255)	96 (72/75)	100 (82/82)
Stade de la fibrose au départ			
F0-F1	98 (197/202)	97 (61/63)	100 (59/59)
F2	94 (50/53)	100 (13/13)	100 (19/19)
≥ F3	93 (39/42)	92 (11/12)	100 (13/13)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire			
Non	96 (220/229)	97 (71/73)	100 (83/83)
Oui	97 (66/68)	93 (14/15)	100 (8/8)

* Chez les sujets atteints d'une infection par le VHC de sous-type 1b sans cirrhose, HOLKIRA PAK seul pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé.

RBV = ribavirine

Ces caractéristiques initiales du virus (sous-type du génotype 1, charge virale au départ) et de l'hôte (réponse à un traitement antérieur, sexe, race, origine ethnique, âge, allèle de l'IL28B, indice de masse corporelle au départ, antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, stade de la fibrose) n'étaient pas associées à des taux inférieurs de RVS₁₂ dans les sous-groupes.

En outre, les sujets dont la dose de ribavirine avait été modifiée n'ont pas obtenu des taux de RVS₁₂ inférieurs.

Étude clinique chez des sujets atteints de cirrhose

L'étude TURQUOISE-II était une étude multicentrique internationale ouverte à répartition aléatoire menée exclusivement chez 380 adultes infectés par le VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose (classe A de Child-Pugh) qui n'avaient jamais été traités ou qui n'avaient pas obtenu de RVS lors d'un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV. HOLKIRA PAK a été administré en association avec la ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets de l'étude TURQUOISE-II infectés par le VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose sont présentées au **Tableau 14**.

Tableau 14. Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets de l'étude TURQUOISE-II atteints de cirrhose

Caractéristiques	TURQUOISE-II HOLKIRA PAK + RBV N = 380
Âge (années)	
Médiane (plage)	58 (21 – 71)
Sexe, n (%)	
Masculin	267 (70,3)
Féminin	113 (29,7)
Race, n (%)	
Blanche	360 (94,7)
Noire ou afro-américaine	12 (3,2)
Asiatique	8 (2,1)
Origine ethnique	
Hispanique ou latino-américaine	45 (11,8)
Aucune des précédentes	335 (88,2)
Indice de masse corporelle	
< 30 kg/m ²	272 (71,6)
≥ 30 kg/m ²	108 (28,4)
Sous-type du VHC, n (%)	
1a	261 (68,7)

Caractéristiques	TURQUOISE-II HOLKIRA PAK + RBV N = 380
1b	119 (31,3)
ARN du VHC au départ, taux	
Moyenne ± É-T (log ₁₀ UI/mL)	6,47 ± 0,58
< 800 000 UI/mL, n (%)	53 (13,9)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	327 (86,1)
Traitement antérieur contre le VHC	
Jamais traités	160 (42,1)
Traités antérieurement avec l'IFN-peg/RBV, n (%)	220 (57,9)
Réponse nulle	137 (36,1)
Réponse partielle	31 (8,2)
Rechute	52 (13,7)
IL28B, n (%)	
Génotype CC	69 (18,2)
Génotype CT	237 (62,4)
Génotype TT	74 (19,5)
Numération plaquettaire au départ, n (%)	
< 90 x10 ⁹ /L	56 (14,7)
≥ 90 x10 ⁹ /L	324 (85,3)
Taux d'albumine au départ, n (%)	
< 35 g/L	43 (11,3)
≥ 35 g/L	337 (88,7)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, n (%)	
Non	286 (75,3)
Oui	94 (24,7)

RBV = ribavirine

Résultats de l'étude

Le **Tableau 15** présente les taux de RVS₁₂ chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1 atteints de cirrhose qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'IFN-peg/RBV. Les deux groupes de traitement ont satisfait au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 15. Taux de RVS12 notés dans l'étude TURQUOISE-II chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par l'IFN-peg/RBV

Résultats du traitement	HOLKIRA PAK avec RBV	
	12 semaines*	24 semaines
	% (n/N)	% (n/N)
Taux global de RVS₁₂	92 (191/208) ^d	96 (165/172) ^d
IC à 97,5%	87,6 à 96,1	92,6 à 99,3
VHC de sous-type 1a	89 (124/140)	94 (114/121)
Jamais traités	92 (59/64)	93 (52/56)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	80 (40/50)	93 (39/42)**
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (11/11)	100 (10/10)
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	93 (14/15)	100 (13/13)
VHC de sous-type 1b	99 (67/68)	100 (51/51)
Jamais traités	100 (22/22)	100 (18/18)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (25/25)	100 (20/20)
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	86 (6/7)	100 (3/3)
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	100 (14/14)	100 (10/10)

Résultats du traitement	HOLKIRA PAK avec RBV	
	12 semaines*	24 semaines
	% (n/N)	% (n/N)
Résultats des sujets sans RVS₁₂		
ÉV pendant le traitement ^a	< 1 (1/208)	2 (3/172)
Rechute ^b	6 (12/203)	< 1 (1/164)
Autres ^c	2 (4/208)	2 (3/172)

IC = intervalle de confiance, Év = échec virologique, RBV = ribavirine

* Un traitement de 12 semaines par HOLKIRA PAK en association avec la RBV est le schéma thérapeutique recommandé chez tous les sujets atteints de cirrhose, sauf ceux qui sont infectés par le VHC de sous-type 1a et qui ont obtenu une réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV.

** Un traitement de 24 semaines par HOLKIRA PAK en association avec la RBV est recommandé chez les patients infectés par le VHC de sous-type 1a qui sont atteints de cirrhose et qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur (réponse nulle) par l'IFN-peg/RBV.

- L'échec virologique pendant le traitement était défini comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après un taux < 25 UI/mL durant le traitement, une hausse confirmée de $1 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN du VHC par rapport à son nadir, ou un taux d'ARN du VHC toujours ≥ 25 UI/mL après au moins 6 semaines de traitement.
- La rechute était définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ 25 UI/mL confirmé après le traitement, avant ou pendant la période de RVS₁₂, chez des sujets ayant un taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL à la dernière observation durant au moins 11 ou 22 semaines de traitement pour les sujets affectés respectivement à 12 ou à 24 semaines de traitement.
- La catégorie Autres comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS₁₂, mais qui n'ont pas connu d'échec virologique pendant le traitement ni de rechute (p. ex., valeurs des taux d'ARN du VHC manquantes au cours de la période de RVS₁₂).
- Selon une analyse de régression logistique, la différence entre les groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p = 0,089$).

Le **Tableau 16** présente les taux de RVS₁₂ chez certains sous-groupes de sujets infectés par le VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose qui n'avaient jamais été traités ou qui avaient déjà été traités par l'IFN-peg/RBV.

Tableau 16. Taux de RVS₁₂ notés dans l'étude TURQUOISE-II chez certains sous-groupes de sujets infectés par le VHC de génotype 1, atteints de cirrhose et n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités par l'IFN-peg/RBV

Sous-groupe	TURQUOISE-II	
	HOLKIRA PAK + RBV	
	12 semaines N = 208	24 semaines N = 172
	n/N (%)	n/N (%)
IL28B		
Génotype CC	94 (33/35)	97 (33/34)
Génotype non CC	91 (158/173)	96 (132/138)
Sexe		

Sous-groupe	TURQUOISE-II	
	HOLKIRA PAK + RBV	
	12 semaines N = 208	24 semaines N = 172
	n/N (%)	n/N (%)
Féminin	94 (58/62)	96 (49/51)
Masculin	91 (133/146)	96 (116/121)
Âge		
< 65 ans	91 (166/182)	95 (142/149)
≥ 65 ans	96 (25/26)	100 (23/23)
Race		
Noire	100 (6/6)	83 (5/6)
Non noire	92 (185/202)	96 (160/166)
Origine ethnique		
Hispanique ou latino-américaine	84 (21/25)	95 (19/20)
Aucune des précédentes	93 (170/183)	96 (146/152)
Indice de masse corporelle		
< 30 kg/m ²	92 (135/146)	97 (122/126)
≥ 30 kg/m ²	90 (56/62)	93 (43/46)
ARN du VHC au départ, taux		
< 800 000 UI/mL	91 (31/34)	89 (17/19)
≥ 800 000 UI/mL	92 (160/174)	97 (148/153)
Numération plaquettaire au départ		
< 90 x 10 ⁹ /L	83 (25/30)	96 (25/26)
≥ 90 x 10 ⁹ /L	93 (166/178)	96 (140/146)
Taux d'albumine au départ		
< 35 g/L	84 (21/25)	89 (16/18)
≥ 35 g/L	93 (170/183)	97 (149/154)
Antécédents de dépression ou de trouble bipolaire		
Non	91 (143/157)	96 (124/129)
Oui	94 (48/51)	95 (41/43)

Les sujets dont la dose de ribavirine avait été modifiée n'ont pas obtenu des taux de RVS₁₂ inférieurs.

Analyses groupées des études cliniques

Durabilité de la réponse

Au total, on disposait des données sur l'ARN du VHC chez 660 sujets des études cliniques de phases II et III pour l'évaluation de la RVS₁₂ et de la RVS₂₄. Chez ces sujets, la valeur prédictive positive de la RVS₁₂ pour la RVS₂₄ était de 99,8 %.

Analyse groupée de l'efficacité

Au cours des études cliniques de phase III, 1096 sujets (dont 202 atteints de cirrhose) ont reçu le schéma thérapeutique recommandé selon leur sous-type du VHC, la présence ou l'absence de cirrhose et le traitement antérieur. Le **Tableau 17** présente les taux de RVS chez ces sujets. Chez les sujets qui ont reçu le schéma thérapeutique recommandé au cours des études cliniques de phase III, 97 % ont obtenu une RVS (95 % avec cirrhose et 97 % sans cirrhose), tandis que 0,5 % ont présenté un échappement virologique et 1,6 %, une rechute après le traitement.

Tableau 17. Taux de RVS pour les schémas thérapeutiques recommandés

	Sous-type 1a		Sous-type 1b	
	Sans cirrhose HOLKIRA PAK avec RBV	Avec cirrhose HOLKIRA PAK avec RBV	Sans cirrhose HOLKIRA PAK	Avec cirrhose HOLKIRA PAK avec RBV
	12 semaines	12 semaines*	12 semaines	12 semaines
Jamais traités	96 % (402/420)	92 % (61/66)	99 % (208/210)	100 % (22/22)
Déjà traités	96 % (166/173)	94 % (64/68)*	100 % (91/91)	98 % (45/46)
Rechute après un traitement antérieur par l'IFN-peg/RBV	94 % (47/50)	93 % (14/15)	100 % (33/33)	100 % (14/14)
Réponse partielle à un traitement antérieur par l'IFN- peg/RBV	100 % (36/36)	100 % (11/11)	100 % (26/26)	86 % (6/7)
Réponse nulle à un traitement antérieur par l'IFN- peg/RBV	95 % (83/87)	93 % (39/42) (24 semaines)	100 % (32/32)	100 % (25/25)
TOTAL	96 % (568/593)	93 % (125/134)*	99 % (299/301)	99 % (67/68)

* Tous les sujets ont été traités pendant 12 semaines, à l'exception des sujets infectés par le VHC de sous-type 1a et atteints de cirrhose qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur (réponse nulle), lesquels ont été traités pendant 24 semaines.

RBV = ribavirine

Conséquence de l'ajustement de la dose de ribavirine sur la probabilité d'obtention d'une RVS

Au cours des études cliniques de phase III, 91,5 % des sujets n'ont pas eu besoin d'ajustements de la dose de ribavirine pendant le traitement. Chez les 8,5 % de sujets dont la dose de ribavirine a été ajustée durant le traitement, le taux de RVS (98,5 %) était comparable à celui des sujets dont la dose de ribavirine initiale a été maintenue pendant tout le traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse qui s'est révélé actif *in vitro* à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Elle n'est pas incorporée dans l'ARN ou l'ADN. De plus, la ribavirine et ses métabolites nucléotidiques intracellulaires n'inhibent pas d'enzymes spécifiques du VHC ni la réplication du VHC aux concentrations physiologiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études portant sur l'administration d'une dose unique ont été réalisées. La dose létale orale (DL₅₀) était ≥ 5000 mg/kg chez les rongeurs, > 480 mg/kg chez le chien et $> 10\ 000$ mg/kg chez le singe. Lorsque le produit était administré par voie parentérale (intramusculaire, intrapéritonéale ou intraveineuse), la DL₅₀ était ≥ 800 mg/kg chez les espèces étudiées.

Toxicité chronique

Des études de toxicologie générale ont été effectuées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les études les plus longues ainsi que la dose élevée utilisée et le lien avec la dose maximale recommandée chez l'humain (1400 mg) exprimée en mg/m² sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Espèce et durée	Dose élevée (mg/kg/jour)	Multiple de la dose clinique de 1400 mg (en mg/m ²)
Souris (13 semaines)	600	2
Rat (26 semaines)	75	0,5
Chien (26 semaines)	20	0,5
Singe (39 semaines)	60	0,8

Les principaux effets toxiques touchaient l'érythron et les testicules. Des effets érythroïdes (baisse du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et (ou) de l'hématocrite) ont été observés dans les études sur les rongeurs comportant l'administration répétée du médicament. De l'anémie a été notée aux doses plus élevées. Les effets érythroïdes observés sont semblables à

ceux qui ont été rapportés dans la littérature chez les singes et chez les patients après l'administration de ribavirine, bien qu'il ait été suggéré que ces effets érythroïdes dépendaient de la dose et de la durée du traitement, qu'ils étaient réversibles après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, et qu'il y avait des différences entre les espèces. Au cours des études à doses répétées chez la souris, des anomalies du sperme se sont produites à des doses s'approchant des doses thérapeutiques chez l'humain. À l'arrêt du traitement, les effets toxiques de la ribavirine sur les testicules se sont essentiellement entièrement résorbés en l'espace d'un à deux cycles de spermatogenèse. Les effets sur les paramètres érythroïdes et les testicules se sont produits à des doses de ribavirine inférieures à la dose maximale chez l'humain.

Mutagenicité et carcinogénicité

Mutagenicité

Une activité génotoxique a été observée dans des tests de transformation de cellules Balb/3T3 *in vitro*, un test *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris et des tests *in vivo* du micronoyau chez la souris. Dans le test *in vivo* du micronoyau, la dose élevée était de 2000 mg/kg. La dose estimative équivalente chez l'humain était de 167 mg/kg, après ajustement en fonction de la surface corporelle chez un adulte de 60 kg, soit environ sept fois la dose maximale recommandée exprimée en mg/m². La ribavirine a donné des résultats négatifs dans le test de mutation inverse sur des bactéries (test d'Ames). Dans une étude chez le rat, il a été conclu que la ribavirine administrée à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg ne provoquait pas de létalité dominante. La dose estimative équivalente chez l'humain était de 33 mg/kg, après ajustement en fonction de la surface corporelle chez un adulte de 60 kg, soit environ 1,4 fois la dose quotidienne maximale recommandée de ribavirine.

Carcinogénicité

La ribavirine ne s'est pas révélée cancérogène dans une étude de deux ans chez le rat à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour ni dans une étude de six mois chez des souris nullizygotes pour le gène p53 à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Les doses estimatives équivalentes chez l'humain étaient de 10 et 8,3 mg/kg, respectivement, après ajustement en fonction de la surface corporelle chez un adulte de 60 kg, soit environ 0,4 fois la dose quotidienne maximale recommandée de ribavirine.

Reproduction et effets tératogènes

La fertilité a été évaluée dans une étude au cours de laquelle les mâles ont reçu de la ribavirine par voie orale pendant huit semaines et les femelles pendant deux semaines, avant l'accouplement, pendant l'accouplement (mâles) et jusqu'au jour 14 de la gestation (femelles). Les mâles des groupes recevant 60 et 90 mg/kg/jour ont présenté une toxicité paternelle consistant en une diminution du gain de poids corporel; aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé. Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé selon les paramètres d'accouplement et le nombre de femelles gravides à des doses de ribavirine atteignant 90 mg/kg/jour. Les taux de résorption étaient plus élevés à 90 mg/kg/jour, selon l'évaluation réalisée le jour 14 de la gestation. Les doses sans effet nocif observable (DSENO) pour la toxicité paternelle et maternelle étaient respectivement de 30 et de 90 mg/kg/jour. La DSENO

sur les paramètres d'accouplement et de fertilité chez les rats mâles et femelles adultes était de 90 mg/kg/jour.

La ribavirine entraîne une embryolétalité et (ou) des effets tératogènes chez la plupart des espèces examinées, et les doses où ces effets sont observés sont inférieures à la dose recommandée chez l'humain. Les malformations observées chez plus d'une espèce de rongeur comprennent la fente palatine, des anomalies squelettiques et des anomalies du système nerveux central. La fréquence et la gravité des effets tératogènes augmentaient en parallèle avec la dose. La DSENO sur le développement embryofœtal chez le rat était de 1 mg/kg/jour.

Bien qu'aucun effet sur la parturition ou l'allaitement n'ait été signalé parmi les réactions maternelles dans une étude où ont été évalués des paramètres du développement prénatal et postnatal, une augmentation de la mortinatalité et des pertes postnatales entre la naissance et le sevrage le jour 21 ont été observées à 60 et à 90 mg/kg/jour. Ces observations sont conformes aux observations des études de toxicité développementale et ne sont que des manifestations tardives de la même activité. Dans cette étude, la DSENO sur la viabilité et la croissance de la progéniture a été de 30 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Agence de la santé publique du Canada. L'hépatite C au Canada : Rapport de surveillance de 2005-2010. Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada; 2011.
2. Wong T, Lee SS. Hepatitis C: A review for primary care physicians. *Can Med Assoc J* 2006 28 Feb;174(5):649-59.
3. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Can J Gastroenterol* 2013 Jan;27(1):e8-12.
4. Andonov A, Chaudhary RK. Genotyping of Canadian hepatitis C virus isolates by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32:2031-4.
5. Murphy DG, Willems B, Delage G, et al. Hepatitis C virus genotypes in patients and blood donors – Quebec. *Can Commun Dis Rep* 1995;21:129-32.
6. Bernier L, Willems B, Delage G, Murphy DG. Identification of numerous hepatitis C virus genotypes in Montreal, Canada. *J Clin Microbiol* 1996;34:2815-8.
7. Chaudhary R, Tepper M, Eisaadany S, Gully PR. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Canada: Results from the LCDC Sentinel Health Unit Surveillance System. *Can J Infect Dis* 1999 Jan;10(1):53-6.
8. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2013. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2013.
9. Remis R. Modélisation de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite C et de ses séquelles au Canada, 2007. Rapport final. Agence de la santé publique du Canada 2007.
10. Myers RP1, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012 Jun;26(6):359-75.
11. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014 Apr 11. [Publication en ligne avant impression]
12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014 Apr 24;370(17):1594-603.
13. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014 Apr 24;370(17):1604-14.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr MODERIBA^{MC}

Comprimés de ribavirine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MODERIBA^{MC} (ribavirine) et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur MODERIBA sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on MODERIBA?

MODERIBA est utilisé pour le traitement de l'infection chronique (de longue durée) par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes, en association avec d'autres médicaments.

Chez une personne atteinte d'hépatite C, le virus se trouve dans le sang et le foie. L'hépatite C chronique peut entraîner une cirrhose (cicatrisation du foie), une insuffisance hépatique et même un cancer du foie plus tard au cours de la vie.

Veillez lire également les renseignements destinés aux patients des autres médicaments prescrits par votre médecin pour le traitement de l'hépatite C chronique, avant de prendre MODERIBA.

Comment MODERIBA agit-il?

Pris en association avec d'autres médicaments, MODERIBA peut procurer la guérison de l'infection chronique par le VHC chez la majorité des patients. Le mot guérison signifie ici que le VHC est éliminé de votre sang (c'est-à-dire qu'il demeure à un taux indétectable) lorsqu'un test est effectué trois mois après la fin du traitement.

La guérison de l'hépatite C chronique peut contribuer à réduire le risque de maladie et de décès associés à une maladie du foie.

MODERIBA réduit-il le risque de transmission du VHC à d'autres personnes?

L'hépatite C peut être transmise à d'autres personnes par contact avec du sang contaminé. Parlez à votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la transmission du VHC.

Quels sont les ingrédients de MODERIBA?

Ingrédient médicamenteux : ribavirine

Ingrédients non médicamenteux :

Les comprimés de MODERIBA à 200 mg contiennent aussi de la cire de carnauba, de la croscarmellose sodique, de la laque d'aluminium carmin d'indigo, du lactose monohydraté, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, de la povidone, du talc et du dioxyde de titane.

Les comprimés de MODERIBA à 400 mg contiennent aussi de la laque d'aluminium bleu brillant FCF, de la cire de carnauba, de la croscarmellose sodique, du lactose monohydraté, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, de la povidone, du talc et du dioxyde de titane.

Les comprimés de MODERIBA à 600 mg contiennent aussi de la laque d'aluminium bleu brillant FCF, de la cire de carnauba, de la croscarmellose sodique, du lactose monohydraté, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, de la povidone, du talc et du dioxyde de titane.

Sous quelles formes se présente MODERIBA?

MODERIBA est offert sous forme de comprimés dosés à 200 mg, à 400 mg et à 600 mg de ribavirine.

Ne prenez pas MODERIBA dans les cas suivants :

- **vous avez déjà présenté une réaction allergique à la ribavirine ou à tout autre composant de MODERIBA (voir les ingrédients non médicamenteux).**
- **vous êtes une femme et vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte; vous êtes un homme et votre partenaire est enceinte ou envisage de devenir enceinte (voir Mises en garde et précautions importantes et Grossesse).**
- **vous faites de l'anémie. MODERIBA peut faire diminuer votre nombre de globules rouges (anémie). Cette situation peut être dangereuse, surtout si vous souffrez de problèmes cardiaques ou respiratoires. Elle peut entraîner une aggravation des problèmes cardiaques (cardiovasculaires) ou circulatoires.**
- **vous êtes atteint d'une hémoglobinopathie (trouble sanguin), notamment de thalassémie ou de drépanocytose (anémie falciforme).**
- **vous prenez de la didanosine. Des cas d'insuffisance hépatique fatale (insuffisance hépatique entraînant la mort), de neuropathie périphérique (picotements, douleur, engourdissement ou faiblesse dans les bras ou les jambes), de pancréatite (inflammation du pancréas), d'hyperlactatémie ou d'acidose lactique**

symptomatique (accumulation d'acide lactique dans l'organisme qui entraîne une acidification du sang) ont été rapportés chez des patients recevant en même temps de la didanosine et de la ribavirine.

Mises en garde et précautions importantes

- **Lorsqu'il est pris seul, MODERIBA (ribavirine) n'est pas un traitement efficace de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.**
- **L'utilisation de MODERIBA est associée à une anémie hémolytique (baisse du nombre de globules rouges) qui peut aggraver des problèmes cardiaques préexistants et entraîner une crise cardiaque ou la mort. Si vous souffrez d'une maladie cardiaque, vous ne devez pas prendre MODERIBA.**
- **MODERIBA peut causer des anomalies congénitales ou la mort d'un bébé à naître. Ne prenez pas MODERIBA si vous êtes enceinte. Les hommes ne doivent pas prendre MODERIBA si leur partenaire est enceinte. Les femmes qui prennent MODERIBA et les femmes dont le partenaire prend MODERIBA doivent éviter de devenir enceintes durant le traitement par MODERIBA et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement.**

Grossesse :

Si vous êtes une **femme** en âge de procréer et que vous prenez MODERIBA, vous devez obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant le traitement, tous les mois durant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement. Vous devez également utiliser deux méthodes de contraception efficaces durant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement. Vous pouvez en parler avec votre médecin.

Si vous êtes un **homme** qui prend MODERIBA et que votre partenaire n'est pas enceinte, mais en âge de procréer, elle doit subir un test de grossesse tous les mois durant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement. Vous et votre partenaire devez également utiliser deux méthodes de contraception efficaces durant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin du traitement. Vous pouvez en parler avec votre médecin.

Si vous êtes une femme qui suit un traitement par MODERIBA en association avec d'autres médicaments, ou dont le partenaire suit un tel traitement, et devenez enceinte durant le traitement ou dans les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments, informez-en votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MODERIBA afin d'utiliser le médicament correctement et d'éviter les effets secondaires. Informez-le de toutes vos maladies ou de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez dû cesser de suivre un traitement antérieur de l'hépatite C en raison d'une anémie ou d'un faible nombre de cellules sanguines.
- si vous présentez une co-infection par le VIH (le virus qui cause le sida) ou par le virus de l'hépatite B (VHB). Si vous recevez un traitement contre l'infection par le VIH ou le VHB, informez-en votre médecin.
- si vous avez des problèmes de foie autres que l'hépatite C.
- si vous avez une autre maladie, quelle qu'elle soit.
- si vous présentez un problème cardiaque ou des antécédents de maladie cardiaque. Si c'est le cas, votre médecin vous surveillera attentivement.
- si vous avez un problème de rein. Votre médecin pourrait décider de réduire le traitement par MODERIBA ou d'y mettre fin.
- si vous avez reçu une greffe d'organe (telle qu'une greffe de foie ou de rein) et que vous prenez des médicaments qui empêchent votre corps de rejeter la greffe (dépriment votre système immunitaire). Si vous prévoyez en recevoir une dans un proche avenir.
- si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte, si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si MODERIBA passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si vous prendrez MODERIBA ou si vous allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux.

Autres mises en garde :

MODERIBA est administré en association avec d'autres médicaments. Il faut consulter les Renseignements destinés aux patients des médicaments utilisés en association avec la ribavirine avant de commencer le traitement par MODERIBA.

On ne sait pas si la prise de MODERIBA en association avec d'autres médicaments est sûre et efficace chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Votre médecin pourrait procéder à des analyses sanguines avant de commencer votre traitement et régulièrement durant celui-ci. Ces analyses sanguines ont pour but d'aider votre médecin à vérifier si le traitement fonctionne pour vous et à déceler des effets secondaires.

MODERIBA peut entraîner une sensation de fatigue, des étourdissements ou de la confusion. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines si vous éprouvez l'un de ces symptômes.

Ne consommez pas d'alcool, notamment de bière, de vin et de spiritueux. Cela pourrait aggraver votre maladie du foie.

Si vous prenez de la didanosine, dites-le à votre médecin. L'acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans l'organisme qui entraîne une acidification du sang) et l'aggravation de la fonction hépatique sont des effets secondaires associés à la didanosine.

Lorsque la ribavirine est prise avec de l'azathioprine, des cas de pancytopénie (baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes) et de suppression de la moelle osseuse (tissu à l'intérieur des os qui fabrique ces cellules sanguines) ont été observés. Ces effets se sont révélés réversibles à l'arrêt de la prise de ces médicaments.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses, veuillez consulter les Renseignements destinés aux patients des médicaments utilisés en association avec la ribavirine.

Les médicaments qui peuvent interagir avec MODERIBA comprennent la didanosine (p. ex., Videx EC[®]), la stavudine (p. ex., Zerit[®]), la zidovudine (p. ex., Retrovir[®]), l'azathioprine (p. ex., Imuran[®]) et la lamivudine (p. ex., Heptovir[®]).

Assurez-vous de connaître tous les médicaments que vous prenez. Ayez sur vous une liste de tous les médicaments que vous prenez pour la présenter à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien lorsque vous recevez un nouveau médicament.

Bien que MODERIBA pris en association avec d'autres médicaments puisse guérir l'infection chronique par le VHC, il ne vous protège pas d'une réinfection par ce virus. Parlez à votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la réinfection par le VHC.

Comment prendre MODERIBA?

- Prenez MODERIBA en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose, sauf sur avis de votre professionnel de la santé.
- N'arrêtez pas de prendre MODERIBA, afin que votre médicament continue d'agir contre le virus, sauf sur avis de votre médecin. Si vous pensez qu'il y a une raison d'arrêter de prendre MODERIBA, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de le faire.
- Prenez MODERIBA à peu près à la même heure chaque jour.
- Prenez les comprimés MODERIBA avec de la nourriture. Le type d'aliments n'a pas d'importance.
- Avalez les comprimés MODERIBA entiers, avec de l'eau au besoin. Ne pas croquer, briser en morceaux, ni broyer les comprimés MODERIBA.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé établira la dose de MODERIBA qui vous convient en se fondant sur votre poids et sur le génotype de votre maladie.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera pendant combien de temps exactement vous devrez prendre MODERIBA et les autres médicaments pris en association avec MODERIBA.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MODERIBA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose de MODERIBA et que vous vous rendez compte de votre oubli **dans les six heures** qui suivent, prenez la dose oubliée le plus tôt possible. Si plus de six heures se sont écoulées depuis le moment où vous prenez habituellement MODERIBA, la dose oubliée NE doit PAS être prise et vous devez prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

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

Lorsque vous prenez MODERIBA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section **Autres mises en garde**.

Effets secondaires de MODERIBA lorsqu'il est pris en association avec d'autres médicaments :

- sensation de fatigue
- démangeaisons
- sensation de faiblesse ou manque d'énergie (asthénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- nausées
- troubles du sommeil

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes/effet*		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très fréquents	Faible nombre de globules rouges (anémie) accompagné de symptômes tels que faiblesse, fatigue, essoufflement, pâleur, étourdissements		✓	
	Faible nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie) lorsque le médicament est pris avec l'azathioprine, accompagné de symptômes tels qu'ecchymoses ou augmentation des saignements		✓	
	Faible nombre de globules blancs (neutropénie) lorsque le médicament est pris avec l'azathioprine, accompagné de symptômes tels qu'augmentation des infections		✓	

*Ces effets secondaires sont fréquemment associés au traitement par l'interféron alpha pégylé et la ribavirine.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou;
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php), à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Garder entre 15 et 30 °C. Garder le flacon soigneusement fermé pour protéger le produit de l'humidité.

Garder MODERIBA hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MODERIBA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](http://www.santecanada.gc.ca) (www.santecanada.gc.ca), sur le site du fabricant abbvie.ca, ou encore, en composant le 1-888-704-8271 (sans frais).

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 16 janvier 2015

Videx EC[®], Zerit[®], Retrovir[®], Imuran[®] et Heptovir[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.