

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

**PrIBAVYR<sup>®</sup>/MC**

Comprimés de ribavirine

Comprimés de 200 mg, 400 mg, 600 mg

USP

Agent antiviral

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.  
6111, avenue Royalmount, bureau 100  
Montréal (QC) Canada  
H4P 2T4

Date d'approbation initiale :  
20 juin 2014

Date de révision :  
15 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256928

<sup>®</sup>/MC IBAVYR est une marque de commerce de Pharmascience inc.

## **TABLEAU DES MATIÈRES**

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

<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives .....	17
	8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché .....	18
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>19</b>
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
	9.3 Interactions médicament-comportement .....	19
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	20
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	21
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	21
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>21</b>
	10.1 Mode d'action.....	21
	10.2 Pharmacodynamie .....	21
	10.3 Pharmacocinétique.....	22
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>26</b>
	14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	26
	14.2 Résultats de l'étude .....	33
	14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	38
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>41</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>42</b>

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

### 1 INDICATIONS

IBAVYR (comprimés de ribavirine) est indiqué en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes.

Le traitement par IBAVYR doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HCC.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans):** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans):** Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); et [10.3 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- IBAVYR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- IBAVYR doit être utilisé en association avec d'autres agents thérapeutiques pour le traitement de l'HCC. Les contre-indications applicables à ces agents sont donc également applicables au traitement d'association avec la ribavirine. La monographie de produit de tout autre agent utilisé en association avec la ribavirine doit être consultée avant le début du traitement par IBAVYR.
- IBAVYR est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou les hommes dont la partenaire est enceinte, en raison des risques associés de malformations congénitales et de mort fœtale. Le traitement par IBAVYR ne doit être entrepris qu'après confirmation d'un test de grossesse négatif effectué immédiatement avant le début du traitement par la ribavirine. Les femmes aptes à procréer et leurs partenaires masculins ne doivent pas recevoir de traitement par IBAVYR à moins d'utiliser un moyen de contraception efficace (deux formes fiables, une pour chaque partenaire) pendant le traitement par IBAVYR et pendant six mois

après le traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- IBAVYR est contre-indiqué chez les patients atteints d'hémoglobinopathies (comme la thalassémie ou la drépanocytose).
- L'administration concomitante de la didanosine et de la ribavirine est déconseillée en raison d'un risque accru d'exposition au métabolite actif de la didanosine (didésoxyadénosine 5'-triphosphate). Des cas d'insuffisance hépatique fatale, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite, d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose lactique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante avec la ribavirine.

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- La monothérapie par ribavirine n'est pas efficace pour le traitement de l'infection par l'hépatite C chronique.
- Les monographies de produit des autres agents utilisés en association avec la ribavirine doivent être consultées avant le début du traitement.
- L'anémie hémolytique associée au traitement par la ribavirine peut entraîner une aggravation d'une maladie cardiaque et conduire à des infarctus du myocarde mortels et non mortels. Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative ou instable ne devraient pas être traités par IBAVYR (voir [7 Hématologique](#)).
- Des effets tératogènes et embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Par conséquent, IBAVYR est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez leurs partenaires masculins. Toutes les précautions doivent être prises pour éviter une grossesse pendant le traitement et pendant les six mois qui suivent le traitement tant chez les patientes que chez les partenaires féminins des patients de sexe masculin qui prennent IBAVYR (voir [7 Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- La ribavirine en monothérapie n'est pas efficace et IBAVYR ne doit être utilisé qu'en association avec d'autres agents pour le traitement de l'HCC.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Adultes

Les doses et les durées de traitement recommandées pour IBAVYR doivent être personnalisées en fonction du patient en tenant compte de son poids, des caractéristiques de base de sa maladie (p. ex., le génotype), de sa réponse au traitement et des conditions sous-jacentes. En

fonction du ou des agents avec lesquels il est associé, la dose habituelle d'IBAVYR varie entre 800 et 1 200 mg par jour (et peut aller jusqu'à 1 400 mg dans certains cas). Pour plus de renseignements sur la posologie et la durée du traitement par ribavirine en association avec d'autres agents chez les patients infectés par une HCC, veuillez-vous référer à ou aux monographies de produit appropriées. La dose et la durée de traitement recommandées pour un traitement d'association avec le sofosbuvir sont indiquées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 Dose et durée de traitement recommandées pour un traitement d'association IBAVYR<sup>1</sup> + sofosbuvir<sup>2</sup>**

Génotype du VHC	Durée du traitement	Dose d'IBAVYR (quotidienne) <sup>3</sup>	Dose de sofosbuvir (quotidienne)	Dose de peginterféron alpha
Patients atteints d'HCC de génotype 1 ou 4	12 semaines	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	400 mg	Reportez-vous à la monographie du peginterféron alpha
Patients atteints d'HCC de génotype 2	12 semaines			s.o.
Patients atteints d'HCC de génotype 3	24 semaines <sup>2</sup>			

s.o. : Sans objet

<sup>1</sup> La durée du traitement est fixe et n'est pas basée sur les taux d'ARN du VHC des sujets (c.-à-d. aucune thérapie basée sur l'absence de réponse).

<sup>2</sup> Selon le génotype du VHC, IBAVYR peut être utilisé en association avec du sofosbuvir seul (bithérapie) ou avec du sofosbuvir et du peginterféron alpha (trithérapie).

<sup>3</sup> La dose quotidienne de ribavirine est administrée par voie orale en deux doses fractionnées et avec de la nourriture.

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

Reportez-vous à la monographie du sofosbuvir pour obtenir plus de renseignements sur la posologie et l'administration d'IBAVYR en association avec sofosbuvir chez les patients co-infectés par le VIH et les patients en attente d'une transplantation hépatique (voir [17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

#### *Modification de dose*

Si un patient souffre d'un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, la dose doit être modifiée ou abandonnée, si indiqué, jusqu'à ce que l'effet indésirable s'estompe ou diminue en gravité. Le Tableau 2 fournit des lignes directrices pour modifier une dose et

interrompre le traitement par IBAVYR en tenant compte du taux d'hémoglobine du patient et de son état cardiaque.

**Tableau 2 Lignes directrices pour modifier une dose en cas d'anémie due au traitement**

Résultats des analyses de laboratoire	Réduire la dose d'IBAVYR à 600 mg par jour <sup>1</sup> si :	Cesser le traitement par <sup>2</sup> IBAVYR si :
Taux d'hémoglobine chez les sujets non cardiaques	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les sujets ayant des antécédents de maladie cardiaque stable	Diminution $\geq$ 2 g/dL du taux d'hémoglobine au cours de n'importe quelle période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré 4 semaines de réduction de la dose

<sup>1</sup> La dose quotidienne de ribavirine est administrée par voie orale en deux doses fractionnées et avec de la nourriture.

<sup>2</sup> Une fois le traitement par ribavirine interrompu en raison d'une anomalie biologique ou d'une manifestation clinique, une tentative peut être faite pour le reprendre avec une dose de 600 mg par jour, pour ensuite l'augmenter à 800 mg par jour. Il n'est cependant pas recommandé d'augmenter la dose de ribavirine jusqu'à la dose initiale (de 1 000 mg ou de 1 200 mg par jour).

Si IBAVYR est utilisé en association avec un ou plusieurs autres agents, consultez la ou les monographies de produit appropriées pour avoir plus d'information sur la réduction de la dose.

#### *Interruption définitive du traitement*

Si le traitement par un ou d'autres agents utilisés en association avec IBAVYR est définitivement interrompu, il faut aussi cesser le traitement par IBAVYR.

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

*Enfants:* Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#)).

*Personnes âgées :* La prudence est de mise lors de l'administration d'IBAVYR à des patients âgés, en raison d'une plus grande fréquence d'anémie, d'une plus grande fréquence d'une diminution des fonctions hépatique, rénale et cardiaque ainsi que d'une plus grande fréquence de maladies et autres traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées (voir [1.2 Personnes âgées](#); et [10.3 Personnes âgées](#)).

*Insuffisance rénale:* La clairance de la ribavirine est sensiblement réduite chez les patients dont la créatininémie est supérieure à 177  $\mu$ mol/L ou la clairance de la créatinine, inférieure à 50 mL/min. Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min ne devraient pas être traités par la ribavirine. L'hémodialyse a des effets négligeables sur la concentration plasmatique de ribavirine (voir [7 Rénal](#); et [10.3 Insuffisance rénale](#)).

*Insuffisance hépatique:* Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de ribavirine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique d'intensité légère, modérée ou sévère sont similaires à ceux des témoins en santé. L'innocuité et l'efficacité de la ribavirine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée (voir [7 Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

#### **4.4 Administration**

IBAVYR est administré par voie orale en deux doses fractionnées et avec de la nourriture.

#### **4.5 Dose oubliée**

Une dose oubliée doit être prise le plus tôt possible au cours de la même journée. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante (soit moins de six heures avant la dose suivante), la dose oubliée doit être ignorée et la dose suivante doit être prise à l'heure prévue. Deux doses ne devraient pas être prises en même temps.

### **5 SURDOSAGE**

Lors des essais cliniques, aucun cas de surdose n'a été rapporté avec la ribavirine. Une hypocalcémie et une hypomagnésémie ont été observées chez des personnes ayant reçu une dose de ribavirine plus élevée que la dose recommandée. Dans la plupart de ces cas, la ribavirine avait été administrée par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à (et dans certains cas dépassant) quatre fois la dose orale quotidienne maximale recommandée.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés de 200 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc
orale	Comprimés de 400 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium
orale	Comprimés de 600 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc

### Description

Le comprimé IBAVYR 200 mg est un comprimé pelliculé blanc en forme de capsule portant l'inscription « 200 » gravée sur un côté et sans marque de l'autre côté. Offert en flacons de 100.

Le comprimé IBAVYR 400 mg est un comprimé pelliculé rose pâle en forme de capsule portant l'inscription « 400 » gravée sur un côté et avec une rainure de l'autre côté. Offert en flacons de 100.

Le comprimé IBAVYR 600 mg est un comprimé pelliculé blanc en forme de capsule portant l'inscription « 600 » gravée sur un côté et sans marque de l'autre côté. Offert en flacons de 100.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

### Généralités

La monographie de produit de tout autre agent utilisé en association avec la ribavirine doit être consultée avant le début du traitement par IBAVYR.

### Cardiovasculaire

Des infarctus du myocarde mortels et non mortels ont été rapportés chez des patients atteints d'une anémie causée par la ribavirine. Avant le début du traitement par la ribavirine, il faut vérifier si les patients sont atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente. Les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante doivent passer des électrocardiogrammes avant le traitement et doivent être suivis en conséquence pendant le traitement. Le traitement doit être suspendu ou interrompu en cas de détérioration du système cardiovasculaire. Étant donné le risque d'aggravation de maladie cardiaque en raison d'une anémie d'origine médicamenteuse, les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque majeure ou instable ne devraient pas prendre de ribavirine (voir [7 Hématologique](#)).

### Hématologique

L'anémie associée à la ribavirine se manifeste d'une à deux semaines après le début du traitement. Comme la baisse du taux d'hémoglobine peut être importante dès le début, il est conseillé d'obtenir les valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite avant le traitement ainsi qu'à la semaine 2 et à la semaine 4 du traitement, ou plus fréquemment, selon les indications cliniques. Les patients doivent alors être suivis conformément aux indications cliniques. La prudence est de mise lors de l'instauration du traitement chez les patients présentant déjà un risque d'anémie sévère (p. ex., une sphérocytose ou des antécédents de saignements gastro-intestinaux).

Il a été signalé que l'administration concomitante de ribavirine et d'azathioprine produisait une myélotoxicité (pancytopénie et myélosuppression) dans les trois à sept semaines du début du traitement par association. Cet effet était réversible quatre à six semaines après le retrait d'un des deux médicaments et ne se reproduisait pas après la réintroduction du médicament retiré, quel qu'il soit (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### Hépatique/biliaire/pancréatique

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de ribavirine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique d'intensité légère, modérée ou sévère (classes A, B ou C sur l'échelle de Child-Pugh) sont similaires à ceux des témoins en santé (voir [10.3 Insuffisance](#)

[hépatique](#)). L'innocuité et l'efficacité de la ribavirine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

## Rénal

IBAVYR ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir [4.2 Insuffisance rénale](#)).

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Bien qu'il existe des preuves de toxicité testiculaire et d'anomalies du sperme chez les souris traitées par la ribavirine, l'effet de ce médicament sur la fertilité humaine est inconnu (voir [16 Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Risque tératogène**

Chez l'animal, des études bien conduites ont révélé que le potentiel tératogène et (ou) embryotoxique significatif de la ribavirine est bien inférieur aux doses recommandées pour l'humain. Une augmentation de la dose de ribavirine était en corrélation avec l'augmentation de l'incidence et de la sévérité des effets tératogènes. Une réduction du taux de survie des fœtus et des petits a aussi été observée, de même que des malformations du squelette, du crâne, des membres, du palais, des yeux, de la mâchoire et du tube digestif (voir [16 Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

L'accumulation de ribavirine se produit au niveau intracellulaire et la clairance est lente. On ne sait pas s'il y aurait propagation des effets tératogènes sur la fécondation des ovules par du sperme contenant de la ribavirine. En raison du risque potentiel de tératogénicité, il est recommandé que les patients masculins et féminins 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 le traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

IBAVYR ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou à des hommes dont les partenaires de sexe féminin sont enceintes en raison du risque de malformations congénitales et (ou) de mort fœtale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les femmes aptes à procréer et leurs partenaires masculins doivent être informés des risques tératogènes ou embryocides et doivent recevoir l'instruction d'utiliser deux formes de contraception efficaces et fiables (une pour chaque partenaire) pendant le traitement et pendant les six mois qui suivent le traitement. Le traitement par IBAVYR ne doit être entrepris qu'après confirmation d'un test de grossesse négatif effectué immédiatement avant le début

du traitement par la ribavirine.

Des tests de grossesse de routine doivent être effectués tous les mois pendant le traitement et les patientes doivent recevoir l'instruction d'en informer leur médecin dès qu'elles se savent enceintes. Deux (une pour chaque partenaire) méthodes de contraception non hormonales efficaces doivent être utilisées lors d'une utilisation en association avec le sofosbuvir, car il n'existe pas de données sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques chez les femmes recevant du sofosbuvir. En cas de grossesse pendant le traitement ou au cours des six mois suivant le traitement, la patiente doit être informée des risques importants d'effets tératogènes associés à la ribavirine sur le fœtus (see [7 Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

### 7.1.2 Allaitement

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 associé à la ribavirine chez l'enfant nourri au sein, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement par IBAVYR devrait être prise en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans):** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans):** En général, la prudence est de mise lors de l'administration d'IBAVYR chez les patients âgés en raison d'une incidence plus élevée d'anémie, d'une diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies ou d'autres traitements en association. Le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être supérieur chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10.3 Personnes âgées](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Veuillez également consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES de la (ou des) monographies des autres agents utilisés en association avec IBAVYR. Veuillez consulter la monographie du sofosbuvir pour de plus amples renseignements sur le profil d'innocuité de la ribavirine et du sofosbuvir chez les patients co-infectés par le VIH-1 ou en attente d'une transplantation hépatique (voir [17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

L'effet indésirable le plus fréquent ( $\geq 5\%$ , grade 2 et supérieur) du traitement d'association

ribavirine + sofosbuvir (traitement de 12 ou de 24 semaines) était la fatigue.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) du traitement d'association ribavirine + peginterféron alpha + sofosbuvir étaient :

- la fatigue
- l'anémie
- la neutropénie
- l'insomnie
- les maux de tête
- les nausées

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Veillez vous référer à ou aux monographies appropriées pour une liste complète des effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques portant sur la ribavirine en association avec d'autres agents.

### *Ribavirine en association avec le sofosbuvir*

L'évaluation de l'innocuité du traitement d'association ribavirine + sofosbuvir se fonde sur des données groupées provenant d'essais cliniques de phase III (à la fois contrôlés et non contrôlés) menés auprès de 650 sujets ayant reçu l'association sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, 250 sujets ayant reçu l'association sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines, 327 sujets ayant reçu le traitement d'association sofosbuvir + peginterféron alpha + ribavirine pendant 12 semaines, 243 sujets ayant reçu l'association peginterféron alpha + ribavirine pendant 24 semaines et 71 sujets ayant reçu un placebo pendant 12 semaines.

Au cours de ces essais, la proportion de sujets ayant cessé définitivement le traitement en raison d'effets indésirables a été de 4 % chez les sujets ayant reçu le placebo, de 1 % chez les sujets ayant reçu l'association ribavirine + sofosbuvir pendant 12 semaines, de < 1 % chez les sujets ayant reçu l'association ribavirine + sofosbuvir pendant 24 semaines, de 11 % chez les sujets ayant reçu l'association ribavirine + peginterféron alpha pendant 24 semaines et de 2 % chez les sujets ayant reçu l'association ribavirine + peginterféron alpha + sofosbuvir pendant 12 semaines.

Le Tableau 4 énumère les effets indésirables (grade 2 et supérieur) observés au cours des essais cliniques, y compris ceux du traitement d'association ribavirine + sofosbuvir, qui se sont manifestés chez 3 % ou plus des sujets de n'importe quel groupe de traitement.

**Tableau 4 Effets indésirables associés au traitement (grade 2 et supérieur), signalés chez au moins 3 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement d'association<sup>a,b</sup>**

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

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine; PEG : peginterféron alpha

**a** Les fréquences des effets indésirables du médicament se basent sur les événements indésirables des grade 2 et supérieure survenus au cours du traitement, considérés imputables au médicament à l'étude.

**b** De plus, les effets indésirables de faible gravité (grade 1) suivants ont été observés avec une thérapie associée à sofosbuvir + ribavirine : peau sèche (5 %), rhinopharyngite (4 %).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

#### *Ribavirine en association avec sofosbuvir (< 3 %)*

Les effets indésirables liés (à tout traitement actif) d'intensité au moins modérée (grade 2 et supérieur) survenus en raison du traitement chez moins de 3 % des patients recevant de la

ribavirine en association avec du sofosbuvir sont énumérés ci-dessous par système et appareils de l'organisme :

**Tableau 5 Effets indésirables du médicament (grade 2 et supérieur) observés chez < 3 % des sujets recevant de la ribavirine en association avec du sofosbuvir**

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

<b>Systèmes et appareils de l'organisme</b>	<b>RBV + SOF</b>	<b>RBV + SOF + PEG</b>
<b>Complications des interventions, empoisonnements et blessures</b>	Excoriation, coup de soleil, plaie	s. o.
<b>Évaluations cliniques</b>	Augmentation de la glycémie, augmentation du nombre d'éosinophiles, taux d'hémoglobine anormal, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation de la fréquence cardiaque, test de la fonction thyroïdienne anormal, perte de poids	Augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation de l'acide urique dans le sang, taux d'hémoglobine anormal, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux de transaminases, perte de poids
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hyponatrémie
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>	Arthralgie, douleur au flanc, spasmes musculaires, contractions musculaires, myalgie, douleurs aux extrémités	Arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie
<b>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)</b>	Carcinome basocellulaire	s. o.
<b>Troubles du système nerveux</b>	Amnésie, sensation de brûlure, trouble de l'attention, étourdissements, dysgueusie, léthargie, trouble de la mémoire, migraines, compression radiculaire, neuropathie périphérique, parésie, syndrome des jambes sans repos	Agueusie, amnésie, trouble de l'attention, étourdissements, étourdissements posturaux, dysgueusie, perte de conscience, déficience mentale, migraines, céphalées sinusales, tremblements
<b>Troubles psychiatriques</b>	Rêves anormaux, agressivité, agitation, anxiété, apathie, état confusionnel, humeur dépressive, dépression, hallucinations, diminution de la libido, augmentation de la libido, changements d'humeur, sautes d'humeur, cauchemars, trouble du sommeil, idées suicidaires, tentative	Labilité émotionnelle, agitation, anxiété, état confusionnel, dépression, distractibilité, diminution de la libido, sautes d'humeur, nervosité, tachyphrénie

Systèmes et appareils de l'organisme	RBV + SOF	RBV + SOF + PEG
	de suicide, pensées anormales	
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale	s. o.
Troubles du système reproducteur et des seins	s. o.	Douleur pelvienne
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux, dyspnée, dyspnée au repos, dyspnée exacerbée, sécheresse nasale, douleur oropharyngée	Toux, sécheresse nasale
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Alopécie, astéatose, dermatite, peau sèche, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, onycholyse, réactions de photosensibilité, prurit, prurit généralisé, psoriasis, éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, fissures cutanées	Dermatite, prurit, psoriasis, éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculopapuleuse, urticaire
Troubles vasculaires	Hématome, bouffées vasomotrices	Bouffées vasomotrices, hypertension

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine; PEG : peginterféron alpha

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

##### Conclusions de l'essai clinique

Le Tableau 6 répertorie la fréquence des anomalies biologiques liées au traitement (grades 3 et 4) signalées au cours des essais cliniques et observées chez au moins 2 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement, y compris ceux du traitement d'association ribavirine + sofosbuvir.

**Tableau 6 Anomalies biologiques (grades 3 et 4) signalées chez ≥ 2 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement par association avec la ribavirine**

Anomalie des paramètres biologiques	Placebo	PEG + RBV <sup>b</sup>	SOF + RBV <sup>a</sup>	SOF + RBV <sup>a</sup>	SOF + PEG + RBV <sup>a</sup>
	12 semaines N = 71	24 semaines N = 243	12 semaines N = 650	24 semaines N = 250	12 semaines N = 327
Hémoglobine <sup>c</sup> (< 9 g/dL ou changement par rapport à la valeur de référence ≥ 4,5 g/dL)	0	10 %	9 %	11 %	27 %
Neutrophiles (< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /L)	1 %	15 %	< 1 %	0	20 %
Plaquettes (< 50 x10 <sup>9</sup> /L)	3 %	7 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Lymphocytes (< 0,5 x10 <sup>3</sup> /μL)	0	11 %	1 %	2 %	5 %
Leucocytes (< 1,5 x10 <sup>3</sup> /μL)	0	5 %	< 1 %	0	6 %
ALT (> 5 x LSN)	9 %	4 %	< 1 %	1 %	2 %
AST (> 5 x LSN)	14 %	2 %	< 1 %	0	3 %
Lipase (> 3 x LSN)	1 %	2 %	2 %	2 %	< 1 %
Glycémie (> 250 mg/dL)	6 %	2 %	2 %	1 %	2 %
Bilirubine totale (> 2,5 x LSN)	0	1 %	3 %	3 %	0

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine; PEG : peginterféron alpha

- a** Les sujets ont reçu de la ribavirine en fonction de leur poids (1 000 mg par jour si le poids était inférieur à 75 kg ou 1 200 mg par jour si le poids était supérieur ou égal à 75 kg).
- b** Les sujets ont reçu 800 mg de ribavirine par jour quel que soit leur poids.
- c** Une anomalie du taux d'hémoglobine de grade 4 (< 7 g/dL) a été observée chez un sujet du groupe de traitement SOF + PEG + RBV.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables post-commercialisation pour les traitements d'association, dont celui de la ribavirine et du sofosbuvir, ne sont pas encore disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés et signalés lors de l'utilisation post-approbation du traitement d'association peginterféron alpha-2a + ribavirine. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition au

médicament.

*Troubles sanguins et lymphatiques* : Érythroblastopénie pure

*Troubles de l'oreille et du labyrinthe* : Déficience auditive, perte auditive

*Troubles oculaires* : Décollement séreux rétinien

*Troubles immunitaires* : Rejet d'une greffe du foie ou du rein

*Troubles métaboliques et alimentaires* : Déshydratation

*Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET)

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses applicables aux agents utilisés en association avec la ribavirine s'appliquent également au traitement d'association par IBAVYR. Reportez-vous à ou aux monographies de produit appropriées pour une liste détaillée de leurs interactions médicamenteuses.

La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450. D'après les études toxicologiques, il n'existe aucun signe que la ribavirine est un inducteur des enzymes hépatiques. La ribavirine a par conséquent un faible potentiel d'interaction avec les enzymes du cytochrome P450.

L'administration de ribavirine en association avec un antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et du siméthicone réduit la biodisponibilité de la ribavirine ( $ASC_{0-4}$  abaissé de 14 %). Cette modification n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique entre les produits à base d'interféron alpha et la ribavirine n'a été observée lors des essais cliniques sur le VHC au cours desquels les deux agents ont été utilisés dans un traitement d'association et il n'existe aucune preuve d'une interaction entre la ribavirine et le sofosbuvir.

Il n'existe aucune preuve d'une interaction entre la ribavirine et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou les inhibiteurs de la protéase.

En raison de la longue demi-vie de la ribavirine (environ 120 à 170 h), les interactions médicamenteuses potentielles peuvent persister jusqu'à deux mois (cinq demi-vies pour la ribavirine) après la fin du traitement.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune donnée n'est disponible sur son interaction avec l'alcool. Les patients doivent cependant être avertis de ne pas boire d'alcool, car l'alcool aggrave les maladies du foie et

réduit l'efficacité du traitement contre l'HCC.

On n'a pu établir si les choix relatifs au mode de vie (par exemple, tabagisme) ont un effet sur l'utilisation d'IBAVYR.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 7 Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ribavirine et didanosine	EC	<p>L'effet antirétroviral de la didanosine (ddl) a été potentialisé par la ribavirine <i>in vitro</i> et chez l'animal par une hausse de la formation de l'anabolite triphosphate actif (ddATP).</p> <p>La ribavirine utilisée en association n'a pas affecté de façon significative la pharmacocinétique plasmatique de la ddl chez les patients infectés par le VIH (à noter que le taux de ddATP intracellulaire n'a pas été évalué).</p> <p>L'exposition à la ddl ou à son métabolite actif (la didésoxyadénosine 5'-triphosphate) est augmentée lorsque la ddl est administrée en association avec la ribavirine.</p>	<p>L'administration concomitante de ddl et de ribavirine est contre-indiquée.</p> <p>Des cas d'insuffisance hépatique fatale, de pancréatite, de neuropathie périphérique et d'hyperlactatémie/d'acidose lactique symptomatique ont été signalés.</p>
Ribavirine et lamivudine, stavudine ou zidovudine	T EC	<p>La ribavirine inhibe la phosphorylation de la zidovudine et de la stavudine <i>in vitro</i>.</p> <p>Aucune preuve d'interaction médicamenteuse n'a été observée dans une sous-étude pharmacocinétique de 12 semaines menée auprès de 47 patients infectés par le VHC et aussi infectés par le VIH afin de déterminer l'effet de la ribavirine sur la phosphorylation intracellulaire de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.</p>	<p>Les concentrations plasmatiques d'ARN du VIH doivent être étroitement surveillées chez les patients traités de façon concomitante par la ribavirine et l'un de ces inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). L'utilisation de ribavirine en association avec des INTI doit être remise en question en cas d'augmentation des taux de l'ARN du VIH.</p> <p>L'administration concomitante de la ribavirine et d'INTI ne semble pas affecter l'exposition plasmatique de la ribavirine.</p>

Agents myélosuppresseurs (p. ex. azathioprine, zidovudine)	E	En ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), la ribavirine peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine, ce qui pourrait éventuellement entraîner une accumulation de 6 méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), ce qui a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par azathioprine.	Quand, chez un patient en particulier, le bienfait d'un traitement d'association par ribavirine et azathioprine l'emporte sur le risque potentiel, une surveillance hématologique doit être effectuée pour identifier les signes de myélotoxicité; le cas échéant, le traitement par ces médicaments doit être interrompu.
--	---	--	--

E = Étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal semble augmenter la biodisponibilité de la ribavirine. IBAVYR doit être pris avec des aliments (voir [10.3 Absorption](#)).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Ribavirine est un analogue nucléosidique ayant une activité antivirale. La ribavirine s'est révélée active *in vitro* et *in vivo* contre une large gamme de virus à ARN et à ADN, notamment le virus de l'hépatite C. Le mécanisme expliquant l'efficacité antivirale de la ribavirine n'est pas entièrement compris. Vraisemblablement, il inhiberait directement la réplication du VHC, inhiberait l'inosine monophosphate déshydrogénase, induirait la mutagenèse et aurait un effet immunomodulateur.

## 10.2 Pharmacodynamie

La forme orale de la ribavirine est utilisée en association avec d'autres agents pour le traitement de l'HCC. La ribavirine utilisée seule a peu d'effet sur les taux d'ARN du VHC et sur l'amélioration de l'histologie hépatique, comme le montrent des essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo chez des patients ayant une HCC confirmée. Une évaluation de la ribavirine en association avec le sofosbuvir dans des répliquons n'a révélé aucun effet antagoniste sur la réduction des taux de l'ARN du VHC.

### 10.3 Pharmacocinétique

La ribavirine administrée par voie orale est rapidement absorbée; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en une à deux heures. Le Tableau 8 présente ses paramètres pharmacocinétiques après une seule ou plusieurs doses de 600 mg de ribavirine à jeun.

**Tableau 8** Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de la ribavirine après une seule ou plusieurs doses de 600 mg chez des sujets en santé (n = 12) à jeun \*

Paramètre	Une dose	Plusieurs doses
T <sub>max</sub> , heures	1,7 (46)**	3 (60)
C <sub>max</sub> , ng/mL	782 (37)	3680 (85)
ASC <sub>tf</sub> ng h/mL	13 400 (48)	228 000 (25)

T<sub>max</sub> : Temps entre l'administration du médicament et l'obtention de la concentration maximale

C<sub>max</sub> : Concentration maximale

ASC<sub>tf</sub> : Aire sous la courbe du temps entre l'administration du médicament et le moment où il n'agit plus

\*Les valeurs entre parenthèses représentent le coefficient de variation (CV%) moyen.

\*\*N = 11

#### Absorption

La ribavirine s'accumule considérablement dans le plasma; le rapport entre l'ASC après 12 heures (ASC<sub>12 h</sub>) pour plusieurs doses et une seule est de 6. L'état d'équilibre est atteint après environ 4 semaines d'administration de 600 mg par voie orale, deux fois par jour, avec des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre moyennes de 2 200 ng/mL. Sa demi-vie moyenne est de 298 heures au moment de l'arrêt du traitement, ce qui reflète probablement une lente élimination dans les compartiments non plasmatiques.

L'absorption de la ribavirine est élevée; environ 10 à 15 % de la dose marquée est excrétée dans les selles. La biodisponibilité absolue est cependant comprise entre 33 et 52 %, probablement en raison du haut métabolisme de premier passage. La ribavirine est absorbée dans le tractus gastro-intestinal par un processus de transport nucléosidique actif dépendant du sodium. Comme ce processus est saturable, les augmentations de C<sub>max</sub> observées à des doses supérieures à 800 mg étaient inférieures aux augmentations proportionnelles. L'exposition mesurée par l'ASC<sub>0-192 h</sub> est toutefois proportionnelle jusqu'à au moins une dose de 1 200 mg.

La biodisponibilité de la ribavirine est augmentée si elle est prise en même temps qu'un repas riche en matières grasses. Lors d'essais cliniques pivots, les patients ont été invités à prendre la ribavirine avec de la nourriture.

#### Distribution

La ribavirine se répartit rapidement et largement dans toutes les cellules, avec un très grand volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 850 L après une administration par voie

intraveineuse. La ribavirine par voie orale est distribuée de manière systémique après l'absorption intestinale facilitée par le transporteur nucléosidique *équilibrant et sensible*, indépendant du sodium, présent sur presque tous les types de cellules, ce qui peut expliquer le très grand volume de distribution. La ribavirine s'accumule donc dans les érythrocytes, les ovules et les spermatozoïdes. La ribavirine se séquestre largement dans les érythrocytes; la concentration de ribavirine et de ses nucléotides dans les globules rouges est environ neuf fois supérieure à celle du plasma. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

## Métabolisme

Le métabolisme de la ribavirine a été bien caractérisé et suit deux voies principales : (i) une voie de phosphorylation réversible dans les cellules nucléées; (ii) une voie de dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse de l'amide pour former le métabolite triazole d'acide carboxylique. Environ le tiers de la ribavirine absorbée et ses métabolites triazole de carboxamide et triazole d'acides carboxyliques est éliminé par voie rénale. Après une administration orale de 600 mg de ribavirine marquée au carbone 14, environ 61 % de la radioactivité a été éliminée dans l'urine et environ 12 % l'a été dans les selles en 336 heures. La ribavirine sous sa forme inchangée représente 17 % de la dose administrée. Le système enzymatique du cytochrome P450 n'est pas impliqué dans le métabolisme de la ribavirine.

## Élimination

Chez les humains et les animaux, le métabolisme et l'excrétion rénale sont les principales voies d'élimination de la ribavirine. Après une administration intraveineuse, la clairance corporelle totale est d'environ 20 à 25 L/h, à peu près 30 % de ce volume correspondant à la clairance rénale. Chez l'homme, la radioactivité d'une dose orale de 600 mg a montré que près de 61 % de la dose est éliminée dans l'urine en 336 heures, 17 % de cette élimination se faisant sous forme de ribavirine inchangée.

En raison de sa large distribution, la demi-vie terminale d'une seule dose orale ou intraveineuse de ribavirine est d'environ 120 à 170 heures. Dans le cas de plusieurs doses, sa demi-vie se prolonge à entre 270 et 300 heures. Une accumulation importante de ribavirine est observée après l'administration de plusieurs doses; l'ASC à l'état d'équilibre était six fois plus élevée que celle d'une dose unique.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de la ribavirine n'ont pas été établies chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Aucune étude pharmacocinétique particulière n'a été effectuée chez les patients âgés. Une étude pharmacocinétique effectuée au sein de la population a révélé que la fonction rénale et non l'âge est le facteur déterminant de la pharmacocinétique de la ribavirine.
- **Sexe** : Les différences de pharmacocinétique de la ribavirine liées au sexe n'ont pas été

évaluées.

- **Origine ethnique** : Les différences dans la pharmacocinétique de la ribavirine entre les groupes raciaux n'ont pas été évaluées.
- **Insuffisance hépatique** : Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de ribavirine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique d'intensité légère, modérée ou sévère sont similaires à ceux des témoins en santé.
- **Insuffisance rénale** : Les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose de ribavirine ont été modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale; l' $ASC_{tr}$  et la  $C_{max}$  ont augmenté chez ces patients par rapport aux sujets témoins dont la clairance de la créatinine était supérieure à 90 mL/min. La clairance orale de la ribavirine est sensiblement réduite chez les patients ayant un taux de créatinine sérique supérieur à 177  $\mu$  mol/L ou une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. IBAVYR ne devrait pas être administré aux patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min en raison de l'insuffisance de données sur l'innocuité et l'efficacité de la ribavirine chez ces patients. L'hémodialyse a des effets négligeables sur la concentration plasmatique de ribavirine.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15 à 30°C). Garder la bouteille bien fermée.

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

Apportez les médicaments d'ordonnance inutilisés et expirés à votre pharmacien local pour une élimination appropriée.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

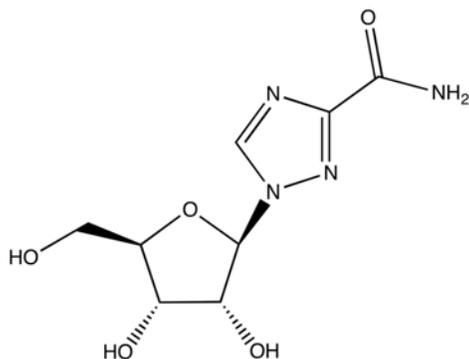
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Ribavirine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> / 244,21 g/mol

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques: La ribavirine est librement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol anhydre et insoluble dans l'éther et le chloroforme. Le pH d'une solution aqueuse 2,0 % p/v de ribavirine est compris entre 4,0 et 6,5. La ribavirine fond entre 167 °C et 171 °C. Le pouvoir rotatoire spécifique est compris entre -33° et -37°.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

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

, un.

L'efficacité de la ribavirine en association avec le sofosbuvir a été évaluée dans :

- 1 essai de phase II sur 61 sujets infectés par le VHC de génotypes 1 à 6 et atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) répondant au critère de Milan en attente d'une transplantation hépatique.
- 5 cinq études de phase III chez un total de 1 724 sujets mono-infectés atteints de l'hépatite C chronique (HCC) de génotypes 1 à 6.
  - 1 essai a été mené sur des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement, souffrant d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6 en association avec du peginterféron alfa 2a et du sofosbuvir.
  - les quatre autres essais cliniques ont été menés auprès de sujets atteints d' HCC de génotype 2 ou 3 traités par ribavirine et sofosbuvir seulement, comprenant :
    - 1 essai chez des adultes n'ayant jamais été traités (**FISSION**)
    - 1 essai chez des adultes intolérants à l'interféron, qui ne peuvent en prendre ou qui le refusent (**POSITRON**)
    - 1 essai chez des adultes qui n'ont pas atteint une réponse virologique soutenue (RVS) avec un traitement antérieur à base d'interféron (**FUSION**)
    - 1 essai sur tous les sujets sans tenir compte des traitements préalables ou de la capacité à prendre de l'interféron (**VALENCE**)
- 1 essai de phase III sur 223 sujets co-infectés par le VIH-1 souffrant d'une HCC de génotype 1, 2 ou 3. L'essai a été mené en association avec du sofosbuvir sur des patients souffrants d'une HCC de génotype 1 et sur des sujets souffrant d'une HCC de génotype 2 ou 3, sans tenir compte des traitements préalables ou de la capacité à prendre de l'interféron (**PHOTON-1**).

Les sujets de ces essais étaient atteints d'une maladie hépatique compensée, dont la cirrhose. La dose de ribavirine était prescrite en tenant compte du poids des sujets (1 000 ou 1 200 mg par jour en deux doses fractionnées) et la durée du traitement était fixée au lieu d'être guidée par les taux de l'ARN du VHC des sujets (algorithme non guidé par la réponse). Dans tous les essais, une RVS était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC, cette réponse étant définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à 25 UI par mL, 12 semaines après la fin du traitement.

- Consultez la monographie du sofosbuvir pour plus de renseignements sur les études cliniques chez les patients atteints d'HCC de génotypes 1, 4, 5, ou 6 et traités par ribavirine, sofosbuvir ou peginterféron (voir [17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE](#)

[SOUTIEN](#)).

- Veuillez-vous reporter à la monographie du sofosbuvir pour de plus amples renseignements sur les études cliniques menée sur des sujets co-infectés par le VIH-1 ou en attente d'une transplantation hépatique (voir [17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

### **Essais cliniques chez les sujets infectés par une HCC des génotypes 2 ou 3**

#### ***Adultes n'ayant jamais été traités – Étude FISSION***

FISSION était un essai ouvert, à répartition aléatoire avec comparateur actif qui a comparé un traitement de 12 semaines par sofosbuvir et ribavirine à un traitement de 24 semaines par peginterféron alpha-2a et ribavirine chez des sujets infectés par le génotype 2 ou 3 du VHC et n'ayant jamais été traités. Les doses de ribavirine utilisées dans les groupes ribavirine + sofosbuvir et ribavirine + peginterféron étaient de 1 000 ou de 1 200 mg par jour (selon le poids) et égales à 800 mg par jour (sans tenir compte du poids), respectivement. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 et stratifiés par cirrhose (présence vs absence), génotype du VHC (2 vs 3) et taux d'ARN du VHC de référence ( $< 6 \log_{10}$  IU/mL vs  $\geq 6 \log_{10}$  IU/mL). Les sujets infectés par le génotype 2 ou 3 du VHC ont été inscrits selon un rapport d'environ 1:3.

**Tableau 9 Traitement et caractéristiques démographiques des sujets adultes dans l'étude FISSION**

Dosage, voie d'administration et durée	Données démographiques		
	Total	Groupe de traitement	Groupe de comparaison
SOF 400 mg p.o. + RBV 1 000 à 1 200 mg p.o. par jour; 12 semaines (Groupe de traitement)	<b>N = 499</b> <b>Sexe : n (%)</b> Masculin 327 (66 %) Féminin 172 (34 %) <b>Âge : Médiane (étendue)</b> 50 (19 à 77) <b>Race : n (%)</b> Blanche – 435 (87) Noire – 17 (3) Asiatique – 29 (6) Autre – 18 (4) <b>Indice de masse corporelle :</b> <b>Moyenne (étendue)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (17 à 52 kg/m <sup>2</sup> ) <b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL – 285 (57) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 100 (20 %) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (1) Génotype 2 – 137 (27) Génotype 3 – 359 (72)	<b>N = 256</b> <b>Sexe : n (%)</b> Masculin 171 (67 %) Féminin 85 (33 %) <b>Âge : Médiane (étendue)</b> 50 (20 à 72) <b>Race : n (%)</b> Blanche – 223 (87) Noire – 12 (5) Asiatique – 14 (6) Autre – 7 (3) <b>Indice de masse corporelle :</b> <b>moyenne (étendue)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (17 à 51 kg/m <sup>2</sup> ) <b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL – 148 (58) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 50 (20%) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (1) Génotype 2 – 70 (27) Génotype 3 – 183 (72)	<b>N = 243</b> <b>Sexe : n (%)</b> Masculin 156 (64%) Féminin 87 (36%) <b>Âge : médiane (étendue)</b> 50 (19 à 77) <b>Race : n (%)</b> Blanche – 212 (87) Noire – 5 (2) Asiatique – 15 (6) Autre – 11 (5) <b>Indice de masse corporelle :</b> <b>moyenne (étendue)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (19 à 52 kg/m <sup>2</sup> ) <b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL – 137 (56) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 50 (20%) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 0 Génotype 2 – 67 (28) Génotype 3 – 176 (72)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine; PEG : peginterféron alpha

**Adultes intolérants à l'interféron, qui ne peuvent en prendre ou le refusent – Étude POSITRON**

POSITRON est un essai à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo qui a comparé un traitement de 12 semaines par l'association ribavirine + sofosbuvir (N = 207) à un placebo (N = 71) chez des sujets intolérants à l'interféron, qui ne peuvent en prendre ou qui le refusent. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 3:1 et stratifiés par cirrhose (présence vs absence).

**Tableau 10 Traitement et caractéristiques démographiques des sujets adultes de l'étude POSITRON**

Dosage, voie d'administration et durée	Données démographiques		
	Total	Groupe de traitement	Groupe de comparaison
SOF 400 mg p.o. + RBV 1 000 à 1 200 mg p.o. par jour; 12 semaines (Groupe de traitement)	<p><b>N = 278</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Masculin 151 (54%) Féminin 127 (46%)</p> <p><b>Âge : médiane (étendue)</b> 54 (21 à 75)</p> <p><b>Race : n (%)</b> Blanche – 254 (91) Noire – 13 (5) Asiatique – 8 (3) Autre – 3 (1)</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyenne (étendue)</b> 28 kg/m<sup>2</sup> (18 à 53 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log<sub>10</sub> IU/mL – 194 (70)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 44 (16%)</p> <p><b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 2 – 143 (51) Génotype 3 – 135 (49)</p> <p><b>Statut par rapport à l'interféron: n (%)</b> Non-admissibilité – 121 (44) Intolérance – 25 (9) Refus – 132 (47)</p> <p><b>Traitement antérieur contre le VHC : n (%)</b> Non – 226 (81)</p>	<p><b>N = 207</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Masculin 117 (57%) Féminin 90 (44%)</p> <p><b>Âge : médiane (étendue)</b> 53 (21 à 75)</p> <p><b>Race : n (%)</b> Blanche – 188 (91) Noire – 9 (4) Asiatique – 7 (3) Autre – 3 (1)</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyenne (étendue)</b> 28 kg/m<sup>2</sup> (18 à 53 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log<sub>10</sub> IU/mL – 140 (68)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 31 (15%)</p> <p><b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 2 – 109 (53) Génotype 3 – 98 (47)</p> <p><b>Statut par rapport à l'interféron: n (%)</b> Non-admissibilité – 88 (43) Intolérance – 17 (8) Refus – 102 (49)</p> <p><b>Traitement antérieur contre le VHC : n (%)</b> Non – 170 (82)</p>	<p><b>N = 71</b></p> <p><b>Sexe : n (%)</b> Masculin 34 (48%) Féminin 37 (52%)</p> <p><b>Âge : médiane (étendue)</b> 54 (28 à 67)</p> <p><b>Race : n (%)</b> Blanche – 66 (93) Noire – 4 (6) Asiatique – 1 (1) Autre – 0</p> <p><b>Indice de masse corporelle : moyenne (étendue)</b> 28 kg/m<sup>2</sup> (20 à 43 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log<sub>10</sub> IU/mL – 54 (76)</p> <p><b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 13 (18%)</p> <p><b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 2 – 34 (48) Génotype 3 – 37 (52)</p> <p><b>Statut par rapport à l'interféron: n (%)</b> Non-admissibilité – 33 (47) Intolérance – 8 (11) Refus – 30 (42)</p> <p><b>Traitement antérieur contre le VHC : n (%)</b> Non – 56 (79)</p>

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

### Adultes ayant déjà été traités – Étude FUSION

FUSION était un essai à double insu et à répartition aléatoire qui a comparé les traitements de 12 ou de 16 semaines par l'association ribavirine + sofosbuvir chez des sujets qui n'ont pas obtenu une RVS avec un traitement antérieur à base d'interféron (victimes de rechute ou sans réponse au traitement). Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 et stratifiés par cirrhose (présence vs absence) et par génotype du VHC (2 vs 3).

**Tableau 11 Traitement et caractéristiques démographiques des sujets adultes de l'étude FUSION**

Dosage, voie d'administration et durée	Données démographiques		
	Total	Groupe de traitement 1	Groupe de traitement 2
SOF 400 mg p.o. + RBV 1 000 ou 1 200 mg p.o. par jour; 12 semaines (Groupe de traitement 1)	<b>N = 201</b> <b>Sexe : n (%)</b> Masculin 140 (70%) Féminin 61 (30%) <b>Âge : médiane (étendue)</b> 56 (24 à 70) <b>Race : n (%)</b> Blanche – 174 (87) Noire – 6 (3) Asiatique – 12 (6) Autre – 9 (4) Non identifiée – 1 (0,5) <b>Indice de masse corporelle : moyenne (étendue)</b> 29 kg/m <sup>2</sup> (19 à 44 kg/m <sup>2</sup> ) <b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL – 146 (73) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 68 (34%) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 6 (3) Génotype 2 – 68 (34) Génotype 3 – 127 (63) <b>Réponse au traitement antérieur contre le VHC : n (%)</b> Rechute – 151 (75)	<b>N = 103</b> <b>Sexe : n (%)</b> Masculin 73 (71%) Féminin 30 (29%) <b>Âge : médiane (étendue)</b> 56 (30 à 69) <b>Race : n (%)</b> Blanche – 88 (85) Noire – 5 (5) Asiatique – 7 (7) Autre – 3 (3) Non identifiée – 0 <b>Indice de masse corporelle : moyenne (étendue)</b> 28 kg/m <sup>2</sup> (19 à 43 kg/m <sup>2</sup> ) <b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL – 77 (75) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 36 (35%) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (3) Génotype 2 – 36 (33) Génotype 3 – 64 (62) <b>Réponse au traitement antérieur contre le VHC : n (%)</b> Rechute – 78 (76)	<b>N = 98</b> <b>Sexe : n (%)</b> Masculin 67 (68%) Féminin 31 (31%) <b>Âge : médiane (étendue)</b> 55 (24 à 70) <b>Race : n (%)</b> Blanche – 86 (88) Noire – 1 (1) Asiatique – 5 (5) Autre – 6 (6) Non identifiée – 1 (1) <b>Indice de masse corporelle : moyenne (étendue)</b> 29 kg/m <sup>2</sup> (20 à 44 kg/m <sup>2</sup> ) <b>Catégorie d'ARN du VHC lors de la visite de référence : n (%)</b> ≥ 6 log <sub>10</sub> IU/mL – 69 (70) <b>Cirrhose : n (%)</b> Oui – 32 (33%) <b>Génotype du VHC : n (%)</b> Génotype 1 – 3 (3) Génotype 2 – 32 (33) Génotype 3 – 63 (64) <b>Réponse au traitement antérieur contre le VHC : n (%)</b> Rechute – 73 (75)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

### ***Adultes n'ayant jamais reçu de traitement et préalablement traités – VALENCE***

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

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

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

<b>Aspect démographique*</b>			
<b>Génotype 2 SOF + RBV** 12 semaines</b>	<b>Génotype 3 SOF + RBV** 24 semaines</b>	<b>SOF placebo + RBV placebo</b>	<b>Totale</b>
<i>reçu de traitement</i>	<i>reçu de traitement</i>	<i>reçu de traitement</i>	<i>reçu de traitement</i>
– 32 (44)	– 105 (42)	– 35 (41)	– 174 (42)
Admissibles à l'IFN	Admissibles à l'IFN	Admissible à l'IFN	Admissibles à l'IFN
– 27 (84)	– 94 (90)	– 30 (86)	– 153 (88)
Non admissibles à l'IFN	Non admissibles à l'IFN	Non admissibles à l'IFN	Non admissibles à l'IFN –
– 5 (16)	– 11 (10)	– 5 (14)	21 (12)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

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

\*\* Posologie : 400 mg de sofosbuvir p.o. par jour, 1 000 ou 1 200 mg de RBV p.o. par jour.

## 14.2 Résultats de l'étude

### Étude FISSION

Tableau 13 présente les taux de réponse pour les groupes de traitement par l'association sofosbuvir + ribavirine et l'association peginterféron alpha + ribavirine.

**Tableau 13 Résultats virologiques dans l'étude FISSION**

	<b>SOF + RBV 12 semaines (N = 256<sup>a</sup>)</b>	<b>PEG + RBV 24 semaines (N = 243<sup>a</sup>)</b>
RVS globale	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Génotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Génotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
< LIQ <sup>b</sup> à la semaine de traitement 12	99 % (245/247)	92 % (207/224)
<i>Résultats pour les sujets sans RVS</i>		
Échec virologique lors du traitement	<1 % (1/256)	7 % (18/243)
Rechute <sup>c</sup>	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Autre <sup>d</sup>	3 % (8/256)	7 % (17/243)
Décès <sup>e</sup>	<1 % (1/256)	0/243
Interruption du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables (EI)	1 % (3/256)	11 % (26/243)
Interruption du traitement à l'étude pour d'autres raisons	3 % (17/256)	12 % (28/243)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine; PEG : peginterféron alpha

- <sup>a</sup> Incluant trois sujets infectés par une souche recombinante du VHC de génotype 2/1.
- <sup>b</sup> Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification), mais détecté + nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ (cible non détectée).
- <sup>c</sup> Le dénominateur pour la rechute est le nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement.
- <sup>d</sup> La catégorie « Autre » comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex., perdu de vue).
- <sup>e</sup> Décès pendant le traitement.

La différence dans les taux de RVS globaux entre le groupe de traitement par l'association sofosbuvir + ribavirine et le groupe de traitement par l'association peginterféron alpha + ribavirine était de 0,3 % (intervalle de confiance à 95 % : -7,5 à 8,0 %) et l'étude respectait le critère de non-infériorité prédéfini.

Parmi le petit nombre de personnes de race noire ou afro-américaine ayant participé à l'essai, 75 % (9/12) des sujets du groupe de traitement ayant reçu l'association sofosbuvir + ribavirine ont obtenu une RVS comparativement à 40 % (2/5) des sujets du groupe de traitement ayant reçu l'association peginterféron alpha + ribavirine.

Les taux de réponse des sujets atteints de cirrhose au début de l'étude sont présentés par génotype dans le in Tableau 14 by genotype.

**Tableau 14 Taux de RVS par cirrhose et par génotype dans l'étude FISSION**

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF + RBV 12 semaines (N = 73)	PEG + RBV 24 semaines (N = 67)	SOF + RBV 12 semaines (N = 183)	PEG + RBV 24 semaines (N = 176)
<b>Cirrhose</b>				
Non	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Oui	91 % (10/11)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine; PEG : peginterféron alpha

### Étude POSITRON

Le Tableau 15 présente les taux de réponse pour les groupes de traitement ayant reçu l'association sofosbuvir + ribavirine ou un placebo.

**Tableau 15 Résultats virologiques dans l'étude POSITRON**

	SOF + RBV 12 semaines (N = 207)	Placebo 12 semaines (N = 71)
RVS globale	78 % (161/207)	0/71
Génotype 2	93 % (101/109)	0/34
Génotype 3	61 % (60/98)	0/37

	<b>SOF + RBV 12 semaines</b> (N = 207)	<b>Placebo 12 semaines</b> (N = 71)
< LIQ <sup>a</sup> à la semaine de traitement 12	100 % (202/202)	0/68
<i>Résultats pour les sujets sans RVS</i>		
Échec virologique lors du traitement	0/207	97 % (69/71)
Rechute <sup>b</sup>	20 % (42/205)	0/0
Autre <sup>c</sup>	2 % (4/207)	3 % (2/71)
Décès <sup>d</sup>	0/207	0/71
Interruption du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables (EI)	2 % (4/207)	4 % (3/71)
Interruption du traitement à l'étude pour d'autres raisons	<1 % (2/207)	0 % (0/71)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

<sup>a</sup> Nombre de sujets avec taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification), mais détecté + nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).

<sup>b</sup> Le dénominateur pour la rechute est le nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement.

<sup>c</sup> La catégorie « Autre » comprend les sujets qui n'ont pas obtenu une RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex., perdu de vue).

<sup>d</sup> Décès pendant le traitement.

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

Le Tableau 16 présente l'analyse de sous-groupe par génotype de cirrhose et selon le statut par rapport à l'interféron.

**Tableau 16 Taux de RVS par génotype dans les sous-groupes sélectionnés dans l'étude POSITRON**

	<b>SOF + RBV 12 semaines</b>	
	<b>Génotype 2</b> (N = 109)	<b>Génotype 3</b> (N = 98)
<i>Cirrhose</i>		
Non	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Oui	94 % (16/17)	21 % (3/14)
<i>Statut par rapport à l'interféron</i>		
Non-admissibilité	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolérance	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Refus	95 % (56/59)	53 % (23/43)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

## Étude FUSION

Le Tableau 17 présente les taux de réponse pour les groupes de traitement recevant l'association sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ou 16 semaines.

**Table 17 Résultats virologiques de l'étude FUSION**

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

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

<sup>a</sup> Incluant six sujets infectés par une souche recombinante du VHC de génotype 2/1.

<sup>b</sup> Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ (limite inférieure de quantification), mais détecté + nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ CND (cible non détectée).

<sup>c</sup> Le dénominateur pour la rechute est le nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement.

<sup>d</sup> La catégorie « Autre » comprend les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS et qui ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex., perdu de vue).

<sup>e</sup> Décès pendant le traitement.

Le Tableau 18 présente l'analyse de sous-groupe en fonction du génotype de la cirrhose et de la réponse au traitement contre le VHC antérieur.

**Tableau 18 Taux de RVS par génotype pour les sous-groupes sélectionnés dans l'étude FUSION**

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

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

### **Étude VALENCE**

Le Tableau 19 présente les taux de réponse des groupes de traitement sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (génotype 2) et 24 semaines (génotype 3). Onze sujets de génotype 3 qui ont reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ont présenté un taux global de RVS12 de 27,3 %. Les sujets recevant un placebo (N = 85) ne sont pas inclus dans le tableau car aucun n'a obtenu de RVS12.

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

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

Autres <sup>c</sup>	0 % (0/73)	2 % (5/250)
Décès <sup>d</sup>	0/73	0/250
Traitement à l'étude interrompu en raison d'effets indésirables (EI)	0/73	<1 % (1/250)
Traitement à l'étude interrompu pour d'autres raisons	0/73	1 % (3/250)

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

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

Le Tableau 20 présente l'analyse des sous-groupes par génotype selon la présence de cirrhose et la réponse au traitement préalable contre le VHC.

**Tableau 20 Taux de RVS des sous-groupes sélectionnés par génotype lors de l'étude VALENCE**

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

SOF : sofosbuvir; RBV : ribavirine

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude à répartition aléatoire en deux groupes et en parallèle, menée auprès de volontaires en santé de sexe masculin (n = 80) dans des conditions de jeûne, a comparé la biodisponibilité d'une seule dose de 600 mg d'IBAVYR (ribavirine) en comprimés (PENDOPHARM, une division de Pharmascience inc.) à trois comprimés de 200 mg de ribavirine Ribasphere® (Kadmon Pharmaceuticals, LLC). Les données pharmacocinétiques des deux formules sont présentées dans le Tableau 21.

**Tableau 21 Résumé des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Ribavirine</b> <b>(1 x 600 mg* comparé à 3 x 200 mg†, à jeun)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référenc†</b>	<b>Rapport de moyenne géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	10382,7 10 600,20 (20,3)	9574,4 9902,90 (26,5)	108,4	99,2 -118,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	713.0 749,30 (32,6)	662.4 702,50 (33,3)	107,6	95,3 à 121,6
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,50 (0,83 à 3,50)	1,50 (0,53 à 2,50)		

\* Un comprimé de 600 mg : IBAVYR, PENDOPHARM, une division de Pharmascience inc., Canada

† Trois comprimés de 200 mg : Ribasphere®, Kadmon Pharmaceuticals, LLC, É.-U.

§ Exprimé en tant que médiane (intervalle)

Une ASC<sub>i</sub> et un T<sub>1/2</sub> précis n'ont pas pu être dérivés pour la ribavirine dans cette étude

## 15 MICROBIOLOGIE

La ribavirine, un analogue nucléosidique synthétique, a montré une activité contre certains virus à ADN et à ARN *in vitro*. Le mécanisme expliquant l'efficacité virale en clinique de la ribavirine en associations avec d'autres agents n'est pas entièrement compris, mais il pourrait supposer tant des activités antivirales qu'immunomodulatrices directes (voir [10.1 Mode d'action](#)).

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

**Toxicité aiguë** : L'activité létale quantitative d'une seule dose de ribavirine a été évaluée chez la souris, le rat et le chien. Dans tous les cas, des doses uniques relativement élevées ont été nécessaires pour produire des changements toxiques mortels, pour les voies d'administration orale ou intrapéritonéale (IP). La DL50 orale chez la souris et le rat était > 10 000 mg/kg et égale à environ 5 000 mg/kg, respectivement. La dose IP létale médiane chez la souris et le rat

est plus faible et se situe à 1 300 et 1 700 mg/kg, respectivement. La DL50 orale chez le chien était > 480 mg/kg.

**Toxicité à long terme** : Des études à long terme chez la souris et le rat (18 à 24 mois; doses 20 à 75 mg/kg/jour et de 10 à 40 mg/kg/jour, respectivement, soit environ 0,1 à 0,4 fois la dose humaine quotidienne maximale pour la ribavirine) ont montré une relation entre une exposition chronique à la ribavirine et une augmentation de l'incidence de lésions vasculaires (hémorragies microscopiques) chez la souris. Chez le rat, une dégénérescence rétinienne a aussi été observée chez les animaux témoins, mais son incidence était supérieure chez les rats traités par la ribavirine. Les données toxicologiques précliniques ont révélé une anémie, une réticulocytose et une atrophie lymphoïde chez le rat et le chien après l'administration orale de doses répétées. En général, les effets de l'anémie et les effets lymphoïdes se sont estompés dans les six semaines qui ont suivi l'interruption de l'administration de ribavirine.

### **Cancérogénicité**

La ribavirine n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence d'un quelconque type de tumeur lorsqu'elle est administrée pendant six mois dans le modèle de souris déficiente en p53 transgénique, à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg. L'équivalent humain estimé de cette dose est de 25 mg/kg sur la base de l'ajustement de la surface corporelle pour un adulte de 60 kg, soit environ 1,9 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour l'homme. La ribavirine ne s'est pas révélée cancérogène lorsqu'elle a été administrée pendant deux ans à des rats à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg. L'équivalent humain estimé pour cette dose est de 5,71 mg/kg sur la base de l'ajustement de la surface corporelle pour un adulte de 60 kg.

### **Génotoxicité**

La ribavirine a montré une incidence plus élevée de mutations et de transformations cellulaires dans plusieurs tests de génotoxicité. La ribavirine était active dans l'essai de transformation cellulaire Balb/3T3 *in vitro*. Une activité mutagène a été observée dans le test du lymphome de souris et, à des doses de 20 à 200 mg/kg (équivalent humain estimé de 1,67 à 16,7 mg/kg sur la base de l'ajustement de la surface corporelle pour un adulte de 60 kg, soit de 0,1 à 1 fois la dose maximale recommandée de ribavirine en 24 heures pour les humains), dans un test du micronoyau de souris. Un essai de létalité dominante chez le rat était négatif, ce qui indique que les mutations éventuelles chez le rat n'ont pas été transmises par les gamètes mâles.

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

La ribavirine a montré des effets tératogènes et (ou) embryotoxiques significatifs à des doses bien inférieures à la dose recommandée chez l'humain chez toutes les espèces animales sur lesquelles des études adéquates ont été effectuées. Des malformations du crâne, du palais, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité des effets tératogènes ont augmenté avec la dose de

médicament. Le taux de survie des fœtus et des petits a été réduit.

Des études chez la souris ont évalué l'évolution dans le temps et la réversibilité de la dégénérescence testiculaire induite par de la ribavirine administrée pendant 3 ou 6 mois à des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (un équivalent humain d'environ 1,25 à 12,5 mg/kg/jour sur la base d'un ajustement de la surface corporelle pour un adulte de 60 kg, soit de 0,1 à 0,8 fois la dose maximale de ribavirine en 24 heures pour les humains). Des anomalies ont été observées dans le sperme. Une récupération totale de la toxicité testiculaire induite par la ribavirine était cependant évidente en un ou deux cycles de spermatogenèse après l'arrêt du traitement.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

SOVALDI (comprimés de sofosbuvir 400 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 247196, Monographie de Produit, Gilead Sciences Canada, Inc (21 juin 2021).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P<sup>r</sup>IBAVYR<sup>MC</sup>

#### Comprimés de ribavirine

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- **IBAVYR** utilisé seul n'est pas un traitement efficace contre l'infection par l'hépatite C chronique. **Il doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par l'hépatite C chronique.**
- **Veillez lire les renseignements pour le patient sur les autres médicaments qui seront utilisés en association avec IBAVYR avant de commencer à prendre ce dernier.**
- **Problèmes sanguins et cardiaques :** L'utilisation d'IBAVYR peut causer une affection appelée « anémie hémolytique » (baisse de globules rouges dans le sang). Cette affection peut aggraver tout problème cardiaque que vous avez et peut conduire à une crise cardiaque ou à un décès. Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un problème cardiaque, faites-le savoir à votre professionnel de la santé. Vous ne devriez pas prendre IBAVYR si vous souffrez de certains problèmes cardiaques. Votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez prendre IBAVYR. Consultez la section « Autres mises en garde à connaître » pour obtenir des renseignements complémentaires.
- **Grossesse et malformations congénitales :** IBAVYR peut causer des malformations congénitales ou la mort d'un bébé à naître. Ne prenez pas IBAVYR si vous êtes enceinte. Les partenaires de sexe masculin ne doivent pas prendre IBAVYR si leurs partenaires de sexe féminin sont enceintes. Les femmes et les femmes partenaires des hommes qui prennent IBAVYR doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement avec IBAVYR et pendant une période de 6 mois après la fin du traitement. Consultez la section « Autres mises en garde à connaître » pour obtenir des renseignements complémentaires.

#### Pour quoi IBAVYR est-il utilisé?

IBAVYR est utilisé pour le traitement de l'infection par l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes. Il est utilisé avec d'autres médicaments.

Votre traitement par IBAVYR sera mis en route par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par l'HCC.

### **Comment IBAVYR agit-il?**

IBAVYR permet de réduire la quantité du virus de l'hépatite C dans l'organisme. On ne connaît pas avec précision le mode d'action d'IBAVYR. Ce médicament pourrait empêcher le virus de faire des copies de lui-même dans l'organisme.

### **Quels sont les ingrédients dans IBAVYR?**

Ingrédients médicinaux : Ribavirine

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés de 200 mg : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, talc.

Comprimés de 400 mg : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium.

Comprimés de 600 mg : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, talc.

### **IBAVYR est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 200 mg, 400 mg, 600 mg

### **Ne prenez pas IBAVYR si :**

- vous êtes allergique à la ribavirine;
- vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients contenus dans IBAVYR ou à l'un des composants du contenant;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous êtes un homme et que vous avez un partenaire de sexe féminin qui est enceinte ou qui planifie une grossesse;
- vous avez un trouble sanguin appelé « hémoglobinopathie », y compris une thalassémie ou une drépanocytose;
- vous prenez de la didanosine, un médicament utilisé pour traiter le VIH.

**Lisez les renseignements pour le patient au sujet des autres médicaments que vous prenez avec IBAVYR. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage.**

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

- vous souffrez d'un trouble sanguin tel que l'anémie ou une faible quantité de cellules

- sanguines;
- vous avez des antécédents de saignements, comme des saignements de nez ou des hémorragies digestives;
  - vous avez tout autre problème de santé;
  - vous souffrez ou avez déjà souffert d'un problème cardiaque;
  - vous souffrez de problèmes rénaux;
  - vous devez subir une greffe d'organe dans un proche avenir.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

##### ***Grossesse et malformations congénitales***

###### ***Femmes :***

IBAVYR peut causer des malformations congénitales ou la mort d'un bébé à naître. Il ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer qui prenez IBAVYR, vous devez éviter de devenir enceinte pendant votre traitement. Vous devez éviter toute grossesse pendant votre traitement par IBAVYR ou dans les 6 mois suivant l'arrêt de ce dernier. Vous devez obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de commencer à prendre IBAVYR et tous les mois pendant le traitement. Si vous devenez enceinte alors que vous prenez IBAVYR, il faut en informer immédiatement votre professionnel de la santé. Vous devez utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant votre traitement par IBAVYR et au cours des six mois qui suivent la fin de ce dernier. Les méthodes contraceptives efficaces comprennent celles appelées « méthodes barrières », comme l'utilisation d'un condom en plus d'une autre méthode contraceptive (par exemple, la pilule anticonceptionnelle).

Deux (une pour chaque partenaire) méthodes de contraception non hormonales efficaces doivent être utilisées lorsqu'IBAVYR est pris en association avec SOVALDI (sofosbuvir). Il peut s'agir notamment d'une méthode barrière. La pilule anticonceptionnelle pourrait ne pas être efficace chez les femmes qui prennent SOVALDI. Discutez du risque de grossesse et des méthodes contraceptives efficaces avec votre professionnel de la santé.

###### ***Hommes :***

IBAVYR ne doit pas vous être prescrit si votre partenaire de sexe féminin est enceinte ou a l'intention de le devenir. Si vous êtes un homme et que votre partenaire de sexe féminin est en âge de procréer, vous devez éviter toute grossesse. Vous ou votre partenaire devez utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant votre traitement par IBAVYR et au cours des six mois qui suivent la fin de ce dernier. De plus, votre partenaire doit se soumettre à un test de grossesse chaque mois pendant votre traitement et au cours des six mois qui suivent la fin de ce dernier. Si votre partenaire devient enceinte alors que vous prenez IBAVYR, il faut en informer immédiatement votre professionnel de la santé. Discutez du risque de grossesse et des méthodes contraceptives efficaces avec votre professionnel de la santé.

##### ***Problèmes sanguins et cardiaques***

Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un problème cardiaque, faites-le savoir à votre médecin avant de commencer à prendre IBAVYR. Votre professionnel de la santé pourrait vous faire subir un électrocardiogramme avant que vous commenciez à prendre IBAVYR et pendant votre traitement.

IBAVYR peut causer de l'anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang) dans un délai d'une à deux semaines après le début du traitement. Comme il peut s'agir d'un problème grave, votre médecin pourrait vous prescrire une analyse sanguine afin de déterminer la concentration de globules rouges dans votre sang avant que vous commenciez à prendre IBAVYR et pendant votre traitement. C'est votre médecin qui décidera à quelle fréquence ces analyses sanguines devront être effectuées.

IBAVYR peut causer d'autres problèmes sanguins lorsqu'il est pris avec l'azathioprine. Dans certains cas, la prise de ces deux médicaments peut causer une maladie qui touche la moelle osseuse et qui entraîne une baisse du nombre de globules rouges et de globules blancs dans l'organisme. Si cette situation se produisait, votre médecin pourrait décider d'interrompre votre traitement.

**Transmission du virus de l'hépatite C à d'autres personnes :**

Le fait de prendre IBAVYR ne vous empêche pas de transmettre le virus de l'hépatite C à d'autres personnes. Vous devez éviter la propagation du virus de l'hépatite C. Utilisez un condom lors de chaque relation sexuelle. Ne réutilisez et ne partagez jamais des aiguilles ni du matériel d'injection, quel qu'il soit. Parlez avec votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la propagation du virus de l'hépatite C.

**Ne buvez pas d'alcool pendant votre traitement par IBAVYR.**

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

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

- l'azathioprine, utilisée pour prévenir les rejets de greffe;
- la didanosine, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- la lamivudine, utilisée pour traiter le VIH;
- la stavudine, utilisée pour traiter le VIH;
- la zidovudine, utilisée pour traiter le VIH.

**Comment prendre IBAVYR :**

- Prenez toujours IBAVYR exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.
- IBAVYR n'est pas efficace lorsqu'il est utilisé seul. Il doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par l'hépatite C chronique. Votre professionnel de la santé vous dira quels autres médicaments vous devez prendre avec IBAVYR.
- IBAVYR devrait être pris deux fois par jour (une dose le matin et une autre le soir).
- Prenez toujours IBAVYR avec de la nourriture.

## **Dose habituelle :**

### **Adultes**

- Votre professionnel de la santé déterminera votre dose en fonction de votre poids corporel, des caractéristiques de votre maladie et de votre schéma de traitement.
- Votre professionnel de la santé vous dira combien de temps vous devez prendre IBAVYR. Votre médecin pourrait modifier votre dose pendant le traitement.

## **Surdosage :**

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

## **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose d'IBAVYR, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose (c'est-à-dire qu'il reste moins de six heures avant la dose suivante), attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

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

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

Effets secondaires d'IBAVYR lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments :

- fatigue
- maux de tête
- troubles du sommeil
- nausées
- irritabilité
- démangeaisons (prurit)
- maladie ressemblant à la grippe
- faiblesse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet*	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges dans le sang) : faiblesse, fatigue, essoufflement, teint pâle, étourdissements.		✓	
<b>Neutropénie</b> (faible nombre de globules blancs dans le sang) : augmentation des infections, fatigue, fièvre, courbatures et douleurs, symptômes rappelant ceux de la grippe.		✓	
<b>Thrombocytopénie</b> (faible nombre de plaquettes dans le sang) : ecchymoses ou plus grande tendance à saigner, fatigue, faiblesse.		✓	
<b>Dyspnée</b> (essoufflement) : serrement à la poitrine, difficulté à respirer, sensation de suffocation.		✓	
<b>COURANT</b>			
<b>Anémie hémolytique</b> (baisse de globules rouges dans le sang) : pâleur anormale ou dépigmentation (perte de couleur par rapport à la peau normale), jaunissement de la peau, du blanc des yeux et de la bouche (jaunisse), urine foncée, fièvre, faiblesse, étourdissements, accélération du rythme cardiaque. L'aggravation d'une maladie cardiaque peut survenir et entraîner une crise cardiaque.			✓
<b>Troubles de la peau</b> : cloques, desquamation (peau qui pèle) ou			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet*	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
relâchement cutané; urticaire ou zébrures; lésions cutanées rouges; éruption cutanée grave; lésions douloureuses ou ulcères sur la peau.			
<b>Troubles oculaires</b> : vision floue, perte de vision, changements de la vision.		✓	

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

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

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### Entreposage :

- Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Garder le flacon fermé hermétiquement.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Apportez tous vos médicaments d'ordonnance périmés et inutilisés à votre pharmacien, qui les éliminera correctement.

**Pour en savoir davantage au sujet d'IBAVYR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu en communiquant avec le fabricant, au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par :

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.  
Montréal (Québec) Canada  
H4P 2T4

[www.pendopharm.com](http://www.pendopharm.com)

Dernière révision : 15 mars 2022