

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine BioPartners 200 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de Ribavirine BioPartners contient 200 mg de ribavirine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ribavirine BioPartners est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes, les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents et doit être utilisé uniquement en association avec l'interféron alfa-2b. Ribavirine ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il n'y a pas de données de sécurité d'emploi ou d'efficacité sur l'utilisation de Ribavirine avec d'autres formes d'interféron (c'est-à-dire, autre que l'interféron alfa-2b).

#### Patients naïfs

*Patients adultes* : Ribavirine BioPartners est indiqué, en association avec l'interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints de tous les types d'hépatite C chronique à l'exception du génotype 1, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des alanine aminotransférases (ALT) élevées, et qui sont positifs à l'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) (voir rubrique 4.4).

*Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* : Ribavirine BioPartners est destiné à être utilisé, en association avec l'interféron alfa-2b, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents, atteints de tous les types d'hépatite C chronique à l'exception du génotype 1, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, et qui sont positifs à l'ARN-VHC. Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance, dont la réversibilité n'est pas certaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4).

#### Patients ayant connu précédemment un échec thérapeutique

*Patients adultes* : Ribavirine BioPartners est indiqué, en association avec l'interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant préalablement répondu (avec une normalisation des ALT à la fin du traitement) à un traitement avec l'interféron alpha en monothérapie mais ayant ensuite rechuté (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié, et suivi, par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Ribavirine BioPartners doit être utilisé en association avec l'interféron alfa-2b.

Se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'interféron alfa-2b pour les informations relatives à chacun de ces produits.

### **Posologie à administrer**

La posologie de Ribavirine BioPartners dépend du poids du patient. Les comprimés de Ribavirine BioPartners sont administrés quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

### **Patients adultes :**

La posologie de Ribavirine BioPartners dépend du poids du patient (**Tableau 1**).

Ribavirine BioPartners doit être utilisé en association avec l'interféron alfa-2b (3 millions d'unités internationales (MUI) trois fois par semaine). Le choix de la posologie dépend des caractéristiques du patient. La posologie administrée doit être choisie en fonction de la sécurité et de l'efficacité attendues du traitement combiné pour ce patient (voir rubrique 5.1).

Poids du patient (kg)	Posologie quotidienne de Ribavirine BioPartners	Nombre de comprimés pelliculés de 200 mg
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 - 80	1 000 mg	5 <sup>b</sup>
81 - 105	1 200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1 400 mg	7 <sup>d</sup>

a : 2 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 3 le soir

c : 3 le matin, 3 le soir

d : 3 le matin, 4 le soir

### **Ribavirine BioPartners comprimés pelliculés en association avec l'interféron alfa-2b :**

En fonction des résultats des études cliniques, il est recommandé que les patients soient traités pendant au moins six mois. Au cours des études cliniques où les patients étaient traités pendant un an, les patients qui n'ont pas eu une réponse virologique après six mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

#### *Durée du traitement – Patients naïfs*

- **Génotypes Non-1** : la décision de poursuivre le traitement jusqu'à un an chez les patients avec un ARN-VHC négatif après six mois de traitement est fonction d'autres facteurs de pronostic (par exemple, âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale).

#### *Durée du traitement – Retraitement*

- **Génotype 1** : le traitement doit être poursuivi pour une autre période de six mois (soit un total de un an) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif après six mois de traitement.
- **Génotype Non-1** : la décision de poursuivre le traitement jusqu'à un an chez les patients avec un ARN-VHC négatif après six mois de traitement est fonction d'autres facteurs de pronostic (par exemple, âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale).

### **Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents :**

Remarque : pour les patients de moins de 47 kg, ou qui ne peuvent pas avaler les comprimés, une solution buvable de ribavirine est disponible et doit être utilisée le cas échéant.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose est déterminée en fonction du poids pour Ribavirine BioPartners et en fonction de la surface corporelle pour l'interféron alfa-2b.

*Posologie à administrer en association avec l'interféron alfa-2b :*

Lors des études cliniques réalisées dans cette population, les posologies de ribavirine et d'interféron alfa-2b utilisées étaient respectivement de 15 mg/kg/jour et de 3 millions d'unités internationales (MUI)/m<sup>2</sup> trois fois par semaine (**Tableau 2**).

Poids du patient (kg)	Posologie quotidienne de Ribavirine BioPartners	Nombre de comprimés à 200 mg
47 - 49	600 mg	3 comprimés <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 comprimés <sup>b</sup>
> 65	Se reporter au tableau de dose pour les adultes (tableau 1)	

<sup>a</sup> 1 le matin, 2 le soir

<sup>b</sup> 2 le matin, 2 le soir

*Durée du traitement chez les enfants et adolescents*

- Génotype 2 ou 3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

**Modification des posologies chez tous les patients**

Si des effets indésirables ou des anomalies sévères des analyses de laboratoire apparaissent pendant le traitement par la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b, modifier si nécessaire les posologies de chaque produit, jusqu'à ce que les effets indésirables cessent. Des recommandations en matière de modification de la posologie ont été développées durant les études cliniques (voir Recommandations en matière de modification de la posologie, **Tableau 3**). L'observance au traitement pouvant être un facteur important de réponse, les posologies doivent être maintenues aussi proches que possible des posologies recommandées. La conséquence négative éventuelle d'une réduction de dose de la ribavirine sur les résultats d'efficacité ne peut être exclue.

Paramètres biologiques	Diminuer uniquement la posologie de Ribavirine BioPartners (voir note 1) si :	Diminuer uniquement la posologie d'interféron alfa-2b (voir note 2) si :	Interrompre le traitement combiné si les résultats d'analyses suivants sont obtenus :**
Hémoglobine	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultes : Hémoglobine chez : patients avec un antécédent de maladie cardiaque stable Enfants et adolescents : non applicable (voir rubrique 4.4)	Diminution ≥ 2 g/dl de l'hémoglobine sur une période de 4 semaines de traitement (diminution définitive de la dose)		< 12 g/dl après 4 semaines de traitement à une dose déjà diminuée
Leucocytes	-	< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Neutrophiles	-	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Plaquettes	-	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l (adultes) < 70 x 10 <sup>9</sup> /l (enfants et adolescents)	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l (adultes) < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (enfants et adolescents)
Bilirubine – directe	-	-	2,5 x LNS*

Bilirubine – indirecte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (adultes) > 5 mg/dl (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b)
Créatinine sérique	-	-	> 2,0 mg/dl
Clairance de la créatinine	-	-	Interrompre le traitement par Ribavirine BioPartners si ClCr < 50 ml/minute
Alanine aminotransférases (ALT) ou Aspartate aminotransférases (AST)	-	-	2 x valeurs initiales et > 10 x LNS* ou 2 x valeurs initiales et > 10 x LNS*

\* Limite Normale Supérieure

\*\* Se reporter au RCP de l'interféron alfa-2b pour les informations concernant les modifications de la posologie et l'interruption du traitement.

Note 1 : Chez les adultes, la première réduction de la dose de Ribavirine BioPartners est de 200 mg/jour (sauf pour les patients recevant une dose de 1 400 mg, dans ce cas la réduction doit être de 400 mg/jour). Si besoin, la deuxième réduction de dose de Ribavirine BioPartners est de 200 mg supplémentaires par jour. Les patients dont la posologie de Ribavirine BioPartners est abaissée à 600 mg/jour doivent recevoir un comprimé de 200 mg le matin et deux comprimés de 200 mg le soir. Chez les enfants et les adolescents traités par Ribavirine BioPartners et interféron alfa-2b, abaisser la posologie de la ribavirine à 7,5 mg/kg/jour.

Note 2 : Chez les adultes, les enfants et les adolescents traités par Ribavirine BioPartners et interféron alfa-2b, diminuer la posologie d'interféron alfa-2b de moitié.

### Populations particulières

*Utilisation en cas d'insuffisance rénale* : Les paramètres pharmacocinétiques de la ribavirine sont altérés chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal à cause d'une diminution de la clairance apparente de la créatinine (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale chez tous les patients avant l'initiation de la ribavirine. Les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/minute ne doivent pas être traités par la ribavirine (voir rubrique 4.3). Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, la survenue d'une anémie doit être plus attentivement surveillée. Si la créatinine sérique devient > 2,0 mg/dl (**Tableau 3**), Ribavirine BioPartners et l'interféron alfa-2b doivent être interrompus.

*Utilisation en cas d'insuffisance hépatique* : aucune interaction pharmacocinétique n'existe entre la ribavirine et la fonction hépatique (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucun ajustement de la dose de ribavirine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'utilisation de ribavirine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou de cirrhose décompensée (voir rubrique 4.3).

*Utilisation chez la personne âgée (≥ 65 ans)* : l'âge ne semble pas exercer un effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la ribavirine. Cependant, de même que chez les patients plus jeunes, la fonction rénale doit être évaluée avant l'administration de Ribavirine (voir rubrique 5.2).

*Utilisation chez les patients de moins de 18 ans* : Ribavirine peut être utilisé en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents. Le choix de la forme

dépend des caractéristiques individuelles du patient (voir rubrique 4.1). La sécurité et l'efficacité de la ribavirine avec une forme d'interféron autre que l'interféron alfa-2b n'ont pas été évaluées chez ces patients.

*Patients co-infectés par le VIH/VHC* : les patients traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en association avec la ribavirine et l'interféron alfa-2b peuvent présenter un risque augmenté de toxicité mitochondriale, d'acidose lactique et de décompensation hépatique (voir rubrique 4.4). Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament antirétroviral.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Femmes enceintes (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.3). Ribavirine BioPartners ne sera initié que si le résultat du test de grossesse, effectué juste avant le début du traitement, est négatif.
- Allaitement.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un état clinique sévère.
- Patients atteints d'insuffisance rénale chronique, patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/minute et/ou sous hémodialyse.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe B ou C) ou cirrhose du foie décompensée.
- Hémoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).
- Instauration du traitement par peginterféron alfa-2b chez les patients co-infectés VHC-VIH porteurs d'une cirrhose et d'un score de Child-Pugh  $\geq 6$ .

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

En raison de la co-administration avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b :

- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### **Système Nerveux Central (SNC) et troubles psychiatriques :**

des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents, traités par la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b, que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres réactions indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), trouble bipolaire, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec les interférons alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Ribavirine et le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b et de suivre le patient avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

*Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères* : Si un traitement par Ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit

être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individuel approprié spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de Ribavirine et de l'interféron alfa-2b ou du peginterféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre indiquée (voir rubrique 4.3).

*Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances :*

Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques pré-existants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

**Croissance et développement (enfants et adolescents) :**

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). De plus, les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine montrent un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans.

*Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant :*

Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents (voir rubriques 4.8 et 5.1).

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance dont la réversibilité n'est pas certaine.
- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, tels que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

D'après les résultats d'études cliniques, la ribavirine administrée en monothérapie est inefficace et Ribavirine ne doit pas être utilisé seul. La sécurité et l'efficacité de cette association ont été établies uniquement après utilisation conjointe de ribavirine et du peginterféron alfa-2b ou de l'interféron alfa-2b solution injectable.

Avant inclusion dans les études cliniques sur l'hépatite C chronique sélectionnées, une biopsie hépatique a été pratiquée chez tous les patients, mais dans certains cas (patients de génotype 2 et 3), le traitement est envisageable sans confirmation histologique. Les recommandations thérapeutiques en vigueur doivent être consultées pour évaluer si une biopsie hépatique est nécessaire avant de débiter le traitement.

**Hémolyse :** Une chute de l'hémoglobine à < 10 g/dl a été observée chez 14 % des adultes et 7 % des enfants et adolescents traités par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b dans les études cliniques. Bien que la ribavirine n'exerce pas d'effets cardio-vasculaires directs, l'anémie associée à la ribavirine peut se traduire par une altération de la fonction cardiaque ou une exacerbation des symptômes de la maladie coronarienne, ou les deux. Ainsi, Ribavirine doit être administré avec précautions chez les patients atteints de maladie cardiaque

pré-existante (voir rubrique 4.3). L'état cardiaque doit être évalué avant le début du traitement et suivi pendant le traitement ; si une altération survient, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

Fonction cardio-vasculaire : Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Réaction d'hypersensibilité : Si une réaction aiguë d'hypersensibilité (telle qu'urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie) se développe, la prise de Ribavirine doit être immédiatement interrompue et une prise en charge médicale appropriée instituée. Les rashes transitoires ne nécessitent pas un arrêt du traitement.

Modifications oculaires : La ribavirine est utilisée en traitement combiné avec les interférons alfa. Des rétinopathies incluant des hémorragies rétinienne, des exsudats rétinien, des œdèmes de la papille, des neuropathies optiques et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne pouvant être à l'origine d'une perte de la vue ont été rapportées dans de rares cas lors d'un traitement combiné avec des interférons alfa. Tous les patients doivent avoir un examen ophtalmologique avant traitement. Tout patient se plaignant d'une diminution ou de la perte de la vue doit faire rapidement l'objet d'un examen ophtalmologique complet. Les patients avec des troubles oculaires préexistants (par exemple rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent subir des examens ophtalmologiques périodiques durant le traitement combiné avec les interférons alpha. Le traitement combiné avec les interférons alpha doit être arrêté chez les patients développant de nouveaux troubles ophtalmologiques ou une aggravation de troubles ophtalmologiques préexistants.

Fonction hépatique : Tout patient développant des anomalies significatives de la fonction hépatique au cours du traitement doit être étroitement suivi. Interrompre le traitement chez les patients qui présentent un allongement des marqueurs de la coagulation pouvant indiquer une décompensation hépatique.

Risque d'exacerbation de l'immunosuppression : Des cas de pancytopenie et de myélosuppression pouvant survenir dans les 3 à 7 semaines après l'administration de peginterféron et de ribavirine en association avec l'azathioprine ont été rapportés dans la littérature. Cette myélotoxicité s'est avérée réversible dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiviral de l'hépatite C chronique et de l'azathioprine et n'est pas réapparue lorsque l'un ou l'autre des traitements a été réintroduit de façon séparée (voir rubrique 4.5).

Surveillance spécifique supplémentaire de la thyroïde chez les enfants et les adolescents :

Approximativement 12 à 21 % des enfants traités par la ribavirine et l'interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé) ont développé une élévation du taux de TSH (*thyroid stimulating hormone* – thyroïdostimuline). Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez environ 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par interféron alfa-2b, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par l'interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé) ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par la ribavirine et l'interféron alfa-2b et en cours de traitement par la ribavirine et le peginterféron alfa-2b ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en œuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (par exemple TSH) chez les enfants et les adolescents.

Co-infection VHC-VIH :

Toxicité mitochondriale et acidose lactique :



Des précautions doivent être prises chez les patients VIH positifs co-infectés par le VHC et traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (en particulier ddI et d4T) et par l'association interféron alfa-2b/ribavirine. Dans cette population de patients VIH positifs recevant un schéma thérapeutique associant au moins un INTI et la ribavirine, les médecins doivent surveiller attentivement les marqueurs de toxicité mitochondriale et d'acidose lactique. En particulier :

- la co-administration de Ribavirine BioPartners et de didanosine n'est pas recommandée en raison d'un risque de toxicité mitochondriale (voir rubrique 4.5).
- la co-administration de Ribavirine BioPartners et de stavudine doit être évitée afin de limiter le risque de majoration de la toxicité mitochondriale.

Décompensation hépatique chez les patients VHC-VIH présentant un stade avancé de cirrhose :

Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant un traitement anti-rétroviral hautement actif (HAART) peuvent présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par un interféron alfa seul ou une bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients. Les autres paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à un risque plus élevé de décompensation hépatique chez les patients co-infectés incluent un traitement par la didanosine et un taux élevé de bilirubine sérique.

Les patients co-infectés recevant à la fois un traitement anti-rétroviral (ARV) et un traitement pour l'hépatite doivent être étroitement surveillés, le score de Child-Pugh doit être évalué pendant le traitement. Chez les patients ayant une progression de leur décompensation hépatique, le traitement de l'hépatite doit être immédiatement interrompu et le traitement ARV doit être réévalué.

Anomalies hématologiques chez les patients VHC-VIH :

Les patients co-infectés VHC-VIH recevant un traitement par peginterféron alfa-2b/ribavirine et HAART peuvent présenter un risque augmenté de développer des anomalies hématologiques (comme une neutropénie, thrombocytopénie et anémie) par rapport aux patients mono-infectés. Bien que la majorité d'entre eux peuvent être contrôlés par des réductions de dose, un suivi attentif des paramètres hématologiques doit être mis en place dans cette population de patients (voir rubrique 4.2 sous « tests de laboratoire » et rubrique 4.8).

Les patients traités par l'association de ribavirine et de zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie ; par conséquent, un traitement associant la ribavirine et la zidovudine n'est pas recommandé (voir rubrique 4.5).

Patients avec un faible taux de CD4 :

Chez les patients co-infectés VHC-VIH, les données d'efficacité et sécurité (N = 25) disponibles chez les sujets avec un taux de CD4 en dessous de 200 cellules/ $\mu$ l sont limitées. Des précautions sont donc nécessaires lors du traitement des patients avec un faible taux de CD4.

Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante de Ribavirine BioPartners en association avec le peginterféron alfa-2b.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b. De plus, lors d'un traitement à long terme par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccale. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire : Les tests hématologiques et de biochimie sanguine classiques (numération formule sanguine [NFS], plaquettes, électrolytes, créatinine sérique, enzymes hépatiques, acide urique) doivent être réalisés chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les valeurs de base acceptables pour ces analyses avant l'initiation du traitement par Ribavirine sont :

- Hémoglobine Adultes :  $\geq 12$  g/dl (femmes) ;  $\geq 13$  g/dl (hommes)  
Enfants et adolescents :  $\geq 11$  g/dl (filles) ;  $\geq 12$  g/dl (garçons)
- Plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrophiles  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$

Les analyses de laboratoire doivent être effectuées aux semaines de traitement 2 et 4, puis périodiquement en fonction de l'état clinique. L'ARN-VHC doit être dosé périodiquement pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

*Chez les patientes en âge de procréer* : Les patientes doivent effectuer chaque mois un test de grossesse pendant le traitement et pendant les quatre mois qui suivent son arrêt. Les partenaires des patients traités doivent effectuer chaque mois un test de grossesse pendant la durée du traitement et pendant les sept mois qui suivent son arrêt (voir rubrique 4.6).

L'acide urique peut augmenter avec la ribavirine en raison de l'hémolyse ; par conséquent, l'apparition d'une crise de goutte doit être étroitement surveillée chez les patients prédisposés.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains et de rat ont montré qu'aucun enzyme de type cytochrome P450 n'intervenait dans le métabolisme de la ribavirine. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes de type cytochrome P450. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur enzymatique de la ribavirine. Par conséquent, le risque d'interactions sur l'enzyme P450 est faible.

La ribavirine, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation d'interférons alpha pégylés et de ribavirine en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de la ribavirine avec l'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres hématologiques durant l'association à l'azathioprine afin d'identifier les signes de myélotoxicité, lesquels imposeront l'arrêt de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

Aucune étude d'interaction n'a été conduite entre la ribavirine et d'autres médicaments, à l'exception de peginterféron alfa-2b, de l'interféron alfa-2b et des antiacides.

Interféron alfa-2b : Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre la ribavirine et le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

Antiacide : La biodisponibilité de 600 mg de ribavirine a été diminuée lors d'une co-administration d'antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la siméticone ; l'aire sous la courbe ( $ASC_{tr}$ ) a diminué de 14 %. Il est possible que la diminution de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à un pH modifié. Cette interaction n'a pas été considérée comme significative en clinique.

Analogues nucléosidiques : Quelques cas d'acidose lactique sont survenus lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association avec d'autres nucléosides. Sur le plan pharmacologique, la ribavirine augmente *in vitro* les métabolites phosphorylés des nucléosides de type purine. Cette activité peut potentialiser le risque d'acidose lactique induite par les analogues nucléosidiques de type purine (*par exemple* didanosine ou abacavir). La co-administration de Ribavirine BioPartners et de didanosine n'est pas recommandée. Il a été rapporté des cas de toxicité mitochondriale, notamment d'acidose lactique et de pancréatite, pouvant être fatales (voir rubrique 4.4).

L'exacerbation de l'anémie liée à la ribavirine a été rapportée lors de l'administration de zidovudine comme traitement anti-rétroviral du VIH bien que le mécanisme exact reste non élucidé. L'utilisation concomitante de la ribavirine avec la zidovudine n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'anémie (voir rubrique 4.4). Dans le cas d'un traitement anti-rétroviral (HAART) déjà mis en place et comportant de la zidovudine, le remplacement de celle-ci doit être pris en compte. Cela est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents d'anémie induite par la zidovudine.

Le risque d'interaction peut persister jusqu'à deux mois (cinq demi-vies de la ribavirine) après l'arrêt du traitement par la ribavirine en raison de la longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

Il n'existe pas de preuve d'une interaction de la ribavirine avec les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase reverse ou les inhibiteurs de protéases.

Des résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature au sujet de la co-administration d'abacavir et de ribavirine. Certaines données suggèrent que les patients co-infectés par les virus du VIH et du VHC recevant un traitement HAART comprenant de l'abacavir peuvent être à risque de présenter un taux de réponse plus faible au traitement par interféron pégylé/ribavirine. Des précautions doivent être prises quand ces deux médicaments sont co-administrés.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

Ribavirine BioPartners est contre-indiqué pendant la grossesse.

##### *Données précliniques :*

- Fertilité : Chez l'animal, la ribavirine a des effets réversibles sur la spermatogenèse (voir rubrique 5.3).
- Effet tératogène : Un effet tératogène et/ou embryotoxique marqué de la ribavirine a été mis en évidence dans toutes les espèces animales étudiées, et ce à des doses aussi faibles que le vingtième de la dose recommandée chez l'homme (voir rubrique 5.3).
- Effet génotoxique : La ribavirine est génotoxique (voir rubrique 5.3).

*Patientes :* Ribavirine est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir rubriques 4.3 et 5.3). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes (voir rubrique 5.3). Le traitement par Ribavirine ne doit être débuté qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant quatre mois après son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les quatre mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie qu'il existe un risque tératogène significatif.

*Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines :* Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par Ribavirine (voir rubriques 4.3 et 5.3). La ribavirine s'accumule dans l'espace intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. On ne sait pas si la ribavirine présente dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques chez l'embryon/fœtus humain. Bien que le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de père traité, n'aient pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier, les hommes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Ribavirine et jusqu'à sept mois après son arrêt. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition à la ribavirine de leur partenaire.

*Allaitement :* L'excrétion dans le lait maternel de la ribavirine n'est pas connue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ribavirine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; cependant, le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b utilisé en association peut avoir un effet. Ainsi, les patients qui présentent fatigue, somnolence ou confusion pendant le traitement doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Patients adultes :

La sécurité de la ribavirine a été évaluée à partir des données issues de quatre études cliniques chez des patients sans exposition préalable à l'interféron (patients naïfs à l'interféron) : deux études sur la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b, deux études sur la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b.

Les patients qui sont traités avec l'interféron alfa-2b et la ribavirine après une rechute à un traitement à base d'interféron ou qui sont traités pour une période plus courte sont susceptibles d'avoir un meilleur profil de sécurité que celui décrit ci-dessous.

Les effets indésirables listés dans le **Tableau 4** sont issus des études cliniques chez des patients adultes naïfs traités pendant 1 an ou de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Un certain nombre d'effets indésirables, généralement attribués à une thérapie par interféron mais ayant été rapportés dans le cadre d'un traitement de l'hépatite C (en association avec la ribavirine) sont aussi listés pour information dans le **Tableau 4**. Aussi, se référer aux RCPs de peginterféron alfa-2b et de l'interféron alfa-2b pour les effets indésirables pouvant être attribués à une monothérapie par interférons. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 4</b> Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Ribavirine avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire, bronchite, <i>Herpes simplex</i> , sinusite, otite moyenne, rhinite, infection du tractus urinaire
Peu fréquent :	Infection au point d'injection, infection du tractus respiratoire inférieur
Rare :	Pneumonie*
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)</b>	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
Très rare :	Anémie aplasique*
Fréquence indéterminée :	Erythroblastopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique

<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent :	Hypersensibilité au produit
Rare :	Sarcoïdose*, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée)
Fréquence indéterminée :	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus érythémateux systémique, vascularite, réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, oedème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent :	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	Diabète, hypertriglycéridémie*
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent :	Dépression, anxiété, instabilité émotionnelle, insomnie
Fréquent :	Idées suicidaires, psychoses, comportement agressif, confusion, agitation, colère, altération de l'humeur, comportement anormal, nervosité, troubles du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent :	Tentative de suicide, attaque de panique, hallucination
Rare :	Trouble bipolaire*
Très rare :	Suicide*
Fréquence indéterminée :	Idées d'homicide*, manie*, altération de l'état mental
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements, bouche sèche, concentration altérée
Fréquent :	Amnésie, trouble de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, paresthésie, dysphonie, perte du goût, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertonie, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent :	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare :	Crises d'épilepsie (convulsions)*
Très rare :	Hémorragie cérébro-vasculaire*, ischémie cérébrovasculaire*, encéphalopathie, polyneuropathie*
Fréquence indéterminée :	Paralysie faciale, mononeuropathies
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	Troubles visuels, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, sécheresse oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes*, rétinopathies (incluant œdème maculaire)*, occlusion de l'artère rétinienne*, occlusion de la veine rétinienne*, névrite optique*, oedème de la papille*, perte de l'acuité visuelle ou du champ visuel*, exsudats rétiens
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent :	Vertiges, perte/altération de l'audition, acouphènes, otalgie
<b>Affections cardiaques</b>	

Fréquent :	Palpitation, tachycardie
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
Rare :	Cardiomyopathie, arythmie*
Très rare :	Ischémie cardiaque*
Fréquence indéterminée :	Épanchement péricardique*, péricardite*
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare :	Vascularite
Très rare :	Ischémie périphérique*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent :	Dyspnée, toux
Fréquent :	Épistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires*, pneumopathie*, pneumopathie interstitielle*
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale
Fréquent :	Stomatite ulcéreuse, stomatite, ulcération de la bouche, colite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien*, glossite, chéilite, distension abdominale, saignement gingival, gingivite, selles moles, troubles dentaires, constipation, flatulence
Peu fréquent :	Pancréatite, douleur orale
Rare :	Colite ischémique
Très rare :	Rectocolite hémorragique*
Fréquence indéterminée :	Trouble parodontique, trouble dentaire
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	Hépatomégalie, jaunisse, hyperbilirubinémie*
Très rare :	Hépatotoxicité (y compris fatale)*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent :	Alopécie, prurit, peau sèche, rash
Fréquent :	Psoriasis, psoriasis aggravé, eczéma, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, rash érythémateux, sueurs nocturnes, hyperhidrose, dermatite, acné, furoncle, érythème, urticaire, affections cutanées, contusion, sudation augmentée, texture anormale des cheveux, troubles de l'ongle*
Rare :	Sarcoïdose cutanée
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*, érythème multiforme*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités

Peu fréquent :	Douleur des os, faiblesse musculaire
Rare :	Rhabdomyolyse*, myosite*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent :	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare :	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale*
Très rare :	Syndrome néphrotique*
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée, douleur mammaire, troubles ovariens, troubles vaginaux. <u>Homme</u> : impuissance, prostatite, dysfonctionnement érectile, trouble sexuel (non spécifié)*
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, inconfort thoracique, oedème périphérique, malaise, douleur au point d'injection, sentiment d'état anormal, soif
Peu fréquent :	Œdème du visage
Rare :	Nécrose au point d'injection
<b>Investigations</b>	
Très fréquent :	Perte de poids
Fréquent :	Souffle cardiaque

\* Etant donné que la ribavirine est toujours prescrite avec un médicament à base d'interféron alfa, et que les effets indésirables listés incluant ceux rapportés depuis la commercialisation ne permettent pas de quantifier précisément la fréquence, la fréquence rapportée ci-dessus est celle provenant des essais cliniques utilisant la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b (pégylé ou non pégylé).

Une diminution de l'hémoglobininémie de  $> 4$  g/dl a été observée chez 30 % des patients traités par la ribavirine et le peginterféron alfa-2b et 37 % des patients traités par la ribavirine et l'interféron alfa-2b. L'hémoglobininémie a chuté en dessous de 10 g/dl chez au plus 14 % des patients adultes et 7 % des enfants et adolescents traités par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b.

La plupart des cas d'anémies, de neutropénies, et de thrombopénies ont été peu sévères (critères OMS 1 ou 2). Il y a eu des cas de neutropénie plus sévère chez les patients traités avec la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b (critère OMS 3 : 39 parmi 186 [21 %] ; et critère OMS 4 : 13 parmi 186 [7 %]) ; des leucopénies de grade 3 selon les critères OMS ont également été rapportées chez 7 % des patients de ce groupe de traitement.

Lors des études cliniques, une élévation des valeurs de l'acide urique et de la bilirubine indirecte associée à une hémolyse a été observée chez certains patients traités par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, mais les valeurs sont revenues à leur niveau de base quatre semaines après la fin du traitement. Parmi ces patients présentant des concentrations élevées en acide urique, très peu de patients traités avec l'association ont développé une crise de goutte, aucun n'a nécessité une modification de la posologie ou une sortie d'étude.

#### Patients co-infectés VHC-VIH :

Chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b, les autres réactions indésirables (non rapportées chez les patients mono-infectés) rapportées dans les études avec une fréquence  $> 5$  % ont été : candidose orale (14 %), lipodystrophie acquise (13 %), lymphocytes CD4 diminués (8 %), appétit diminué (8 %), gamma glutamyl transférase

augmentées (9 %), douleurs dorsales (5 %), amylase sérique augmentée (6 %), acide lactique sanguin augmenté (5 %), hépatite cytolitique (6 %), lipase augmentée (6 %) et douleur dans les membres (6 %).

#### *Toxicité mitochondriale :*

Une toxicité mitochondriale et une acidose lactique ont été rapportées chez les patients VIH-positifs recevant un traitement INTI en association avec de la ribavirine pour leur co-infection VHC (voir rubrique 4.4).

#### *Paramètres biologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH :*

Bien que les toxicités hématologiques de type neutropénie, thrombocytopénie et anémie surviennent plus fréquemment chez les patients co-infectés VHC-VIH, la majorité a pu être contrôlée par des modifications de doses et a rarement nécessité des arrêts prématurés de traitement (voir rubrique 4.4). Des anomalies hématologiques ont été plus fréquemment rapportées chez des patients recevant la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b que chez les patients recevant la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Dans l'Etude 1 (voir rubrique 5.1), il a été observé des diminutions des taux absolus de neutrophiles en dessous de 500 cellules/mm<sup>3</sup> chez 4 % des patients (8/194) et des plaquettes en dessous de 50 000/mm<sup>3</sup> chez 4 % des patients (8/194) recevant la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b. Une anémie (hémoglobine < 9,4 g/dl) a été rapportée chez 12 % des patients (23/194) traités par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b.

#### *Baisse des lymphocytes CD4 :*

Le traitement par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b a été associé avec des diminutions des taux absolus de cellules CD4+ au cours des 4 premières semaines sans réduction du pourcentage de cellules CD4+. La diminution des taux de cellules CD4+ a été réversible dès la réduction de dose ou l'arrêt du traitement. L'utilisation de la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b n'a pas eu d'impact négatif sur le contrôle de la charge virale VIH pendant le traitement ou la période de suivi. Les données de tolérance (N = 25) disponibles chez les patients co-infectés ayant un taux de cellules CD4+ < 200/μl sont limitées (voir rubrique 4.4).

Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante avec la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b.

#### **Enfants et adolescents :**

##### *En association avec le peginterféron alfa-2b*

Dans un essai clinique portant sur 107 enfants et adolescents (âgés de 3 à 17 ans) traités par peginterféron alfa-2b en association avec la ribavirine, des modifications de dose ont été nécessaires chez 25 % des patients, le plus souvent pour cause d'anémie, de neutropénie ou de perte de poids. En général, le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance. Le traitement combiné par interféron pégylé alfa-2b et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, entraîne une inhibition de la croissance, dont la réversibilité est incertaine (voir rubrique 4.4). La perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient très fréquentes au cours du traitement (entre le début et la fin du traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient de 15 percentiles et de 8 percentiles, respectivement) et la vitesse de croissance était inhibée (< 3<sup>ème</sup> percentile chez 70 % des patients).

Entre le début du traitement et la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance < 3<sup>ème</sup> percentile). Selon les données intermédiaires issues du suivi à long terme de cette étude, 22 % (16/74) des enfants avaient une diminution > 15 percentiles du percentile de la taille, parmi lesquels 3 (4 %) enfants avaient une diminution > 30 percentiles bien que le traitement ait été



arrêté depuis plus d'un an. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

Dans cette étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80 %), le mal de tête (62 %), la neutropénie (33 %), la fatigue (30 %), l'anorexie (29 %) et l'érythème au point d'injection (29 %). Seul 1 sujet a arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (thrombocytopenie). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7 % (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1 %), douleur aux extrémités (1 %), mal de tête (1 %), neutropénie (1 %) et fièvre (4 %). Les effets indésirables importants suivants sont apparus pendant le traitement dans cette population : la nervosité (8 %), l'agressivité (3 %), la colère (2 %), la dépression/humeur dépressive (4 %) et l'hypothyroïdie (3 %) ; 5 sujets ont reçu un traitement par lévothyroxine pour une hypothyroïdie/TSH élevée.

#### *En association avec l'interféron alfa-2b*

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants et adolescents de 3 à 16 ans traités par l'association interféron alfa-2b et ribavirine, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue de réactions indésirables. En général, le profil des réactions indésirables observées sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). Le traitement combiné par interféron alfa-2b et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, entraîne une inhibition de la croissance dont la réversibilité est incertaine. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres réactions indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et difficultés de concentration sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés listés dans le **Tableau 5** sont issus de deux études cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent utilisant la ribavirine associée à l'interféron alfa-2b ou au peginterféron alfa-2b. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 5</b> Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite

Fréquent :	Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoque, otite moyenne, sinusite, abcès dentaire, grippe, herpès buccal, <i>Herpes simplex</i> , infection du tractus urinaire, vaginite, gastroentérite
Peu fréquent :	Pneumonie, ascaridiase, oxyurose, zona, cellulite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)</b>	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Très fréquent :	Hypothyroïdie
Fréquent :	Hyperthyroïdie, virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Anorexie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquent :	Hypertriglycéridémie, hyperuricémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent :	Dépression, insomnie, instabilité émotionnelle
Fréquent :	Idées suicidaires, agressivité, confusion, instabilité émotionnelle, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, troubles du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Peu fréquent :	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence, troubles de l'attention, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent :	Névralgie, léthargie, hyperactivité psychomotrice
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales
Peu fréquent :	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent :	Vertige
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Tachycardie, palpitations
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	Pâleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent :	Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	

Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent :	Respiration sifflante, inconfort nasal
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissements, diarrhée, nausées
Fréquent :	Ulcération buccale, stomatite ulcéreuse, stomatite, stomatite aphteuse, dyspepsie, perlèche, glossite, reflux gastro-œsophagien, trouble rectal, trouble gastro-intestinal, constipation, selles moles, douleur dentaire, affection dentaire, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent :	Gingivite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent :	Hépatomégalie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent :	Alopécie, rash
Fréquent :	Prurit, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, hyperhidrose, acné, affections cutanées, troubles de l'ongle, coloration cutanée anormale, peau sèche, érythème, contusion
Peu fréquent :	Trouble de la pigmentation, dermatite atopique, exfoliation cutanée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Douleur des extrémités, douleur dorsale, contracture musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire, protéinurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, troubles vaginaux. <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Peu fréquent :	<u>Femme</u> : dysménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, érythème au point d'injection, douleur au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre, syndrome pseudo-grippal, asthénie, malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, oedème, douleur, prurit au point d'injection, rash au point d'injection, sécheresse au point d'injection, sensation de froid
Peu fréquent :	Inconfort dans la poitrine, douleur du visage, induration au point d'injection
<b>Investigations</b>	

Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge)
Fréquent :	Élévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent :	Anticorps anti-thyroïde positifs
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Fréquent :	Lacération cutanée
Peu fréquent :	Contusion

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenus au cours de l'étude clinique associant ribavirine et peginterféron alfa-2b étaient d'intensité légère ou modérée. La diminution de l'hémoglobine, des globules blancs, des plaquettes, des neutrophiles et l'augmentation de la bilirubine peuvent nécessiter une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement (voir section 4.2). Bien que des modifications des paramètres biologiques aient été observées chez certains patients traités par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b pendant l'essai clinique, les valeurs sont revenues à leur niveau de base quelques semaines après la fin du traitement.

#### 4.9 Surdosage

Lors des études cliniques avec la ribavirine utilisée en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, le surdosage maximum rapporté a été une dose totale de 10 g de ribavirine (50 x 200 mg) et 39 MUI d'interféron alfa-2b (13 injections sous-cutanées de 3 MUI chacune) en une journée chez un patient dans le cadre d'une tentative de suicide. Le patient a été placé en observation pendant deux jours en service de réanimation, sans qu'aucune réaction indésirable associée au surdosage n'ait été notée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral direct, nucléosides et nucléotides (inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus), code ATC : J05AB04.

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b exerce ses effets contre le VHC est inconnu. Des formulations orales de la ribavirine en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs études dans le traitement de l'hépatite C chronique. Les résultats de ces études ont montré que la ribavirine en monothérapie ne permettait pas d'éliminer la charge virale (ARN-VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 à 12 mois de traitement et 6 mois de suivi.

#### Etudes cliniques sur la ribavirine chez les adultes

L'utilisation de la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b a été évaluée au cours de plusieurs études cliniques. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage positif « VHC-ARN polymerase chain reaction » (PCR) (> 30 UI/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

#### *Patients naïfs*

Trois études ont évalué l'utilisation de l'interféron chez les patients naïfs, deux avec ribavirine + interféron alfa-2b (C95-132 et I95-143) et un avec ribavirine + peginterféron alfa-2b (C/I98-580). Dans tous les cas le traitement était d'un an avec un suivi de six mois. La réponse virologique prolongée à la fin du suivi était significativement plus élevée lorsque la ribavirine était ajoutée à l'interféron alfa-2b (41 % vs 16 %, p < 0,001).

Lors des études cliniques C95-132 et I95-143, il a été prouvé que l'association ribavirine + interféron alfa-2b était significativement plus efficace que l'interféron alfa-2b en monothérapie (réponse prolongée multipliée par deux). Le traitement combiné diminue également le taux de rechute.

Dans l'étude clinique C/I98-580, 1 530 patients naïfs ont été traités pendant un an avec l'une des posologies suivantes :

- Ribavirine (800 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) (n = 511).
- Ribavirine (1 000/1 200 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine pendant un mois puis 0,5 microgramme/kg/semaine pendant 11 mois) (n = 514).
- Ribavirine (1 000/1 200 mg/jour) + interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) (n = 505).

Dans cette étude, l'association de ribavirine et peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) était significativement plus efficace que l'association de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b, en particulier chez les patients infectés par un Génotype 1. La réponse prolongée était évaluée par le taux de réponse six mois après l'arrêt du traitement.

Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Cependant, il a été montré que les taux de réponse dans cette étude étaient dépendants de la dose de ribavirine administrée en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b. Chez les patients qui recevaient > 10,6 mg/kg de ribavirine (dose de 800 mg pour un patient type de 75 kg), indépendamment du génotype ou de la charge virale, les taux de réponse étaient significativement supérieurs par rapport à ceux des patients qui recevaient ≤ 10,6 mg/kg de ribavirine (**Tableau 6**), alors que les taux de réponse des patients qui recevaient > 13,2 mg/kg de ribavirine étaient encore supérieurs.

Génotype du VHC	Dose de Ribavirine (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Tous les génotypes</b>	<b>Tous</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
<b>Génotype 1</b>	<b>Tous</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Génotype 1 ≤ 600 000 UI/ml	<b>Tous</b>	<b>73 %</b>	<b>51 %</b>	<b>45 %</b>
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Génotype 1 > 600 000 UI/ml	<b>Tous</b>	<b>30 %</b>	<b>27 %</b>	<b>29 %</b>
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>Génotype 2/3</b>	<b>Tous</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R Ribavirine (800 mg) + peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg)

P 0,5/R Ribavirine (1 000/1 200 mg) + peginterféron alfa-2b (1,5 à 0,5 microgrammes/kg)

I/R Ribavirine (1 000/1 200 mg) + interféron alfa-2b (3 MUI)

#### *Patients co-infectés VHC-VIH*

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le **Tableau 7** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la ribavirine

(800 mg/jour) en association avec le peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine) ou de la ribavirine (800 mg/jour) en association avec l'interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adapté en fonction du poids) en association avec le peginterféron alfa-2b (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) soit de la ribavirine (800- 1 200 mg/jour, adapté en fonction du poids) en association avec l'interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

<b>Tableau 7</b> Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	<b>Etude 1<sup>1</sup></b>			<b>Etude 2<sup>2</sup></b>		
	Ribavirine (800 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine)	Ribavirine (800 mg/jour) + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine)	Valeur p <sup>a</sup>	Ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup> + peginterféron alfa-2b (100 ou 150 <sup>c</sup> µg/semaine)	Ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup> + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine)	Valeur p <sup>b</sup>
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basé sur le test du Chi 2 Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basé sur le test du Chi 2.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine de peginterféron alfa-2b et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine de peginterféron alfa-2b.

d : posologie de Ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1 000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1 200 mg pour les patients > 75 kg.

<sup>1</sup> Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup> Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

### Réponse histologique

Des biopsies hépatiques ont été effectuées avant et après le traitement dans le cadre de l'Etude 1 et étaient disponibles pour 210 des 412 sujets (51 %). Parmi les patients traités par la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b, il a été observé une diminution du score Métavir et du score Ishak. Cette diminution était significative pour les patients répondeurs (-0,3 pour Métavir et -1,2 pour Ishak) et stable pour les patients non-répondeurs (-0,1 pour Métavir et -0,2 pour Ishak). En terme d'activité, il a été observé une amélioration chez environ un tiers des répondeurs prolongés et aucune détérioration. Il n'y a pas eu de bénéfice en terme d'amélioration de la fibrose dans cette étude. La stéatose a été significativement améliorée chez les patients infectés par un virus VHC de génotype 3.

### Retraitement des patients rechuteurs à un traitement par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b

Deux études ont évalué l'utilisation de l'association ribavirine + interféron alfa-2b chez les patients rechuteurs (C95-144 et I95-145) ; 345 patients ayant une hépatite chronique rechuteurs à un traitement par interféron ont été traités pendant six mois puis suivis pendant six mois. Le traitement combiné ribavirine + interféron alfa-2b s'est traduit par une réponse virologique prolongée dix fois supérieure à

celle de l'interféron alfa-2b seul (49 % vs 5 %,  $p < 0,0001$ ). Ce bénéfice était maintenu quels que soient les facteurs prédictifs de la réponse à l'interféron alfa-2b c'est-à-dire la charge virale, le génotype du VHC et le score histologique.

#### Données d'efficacité à long-terme – Adultes

Deux larges études cliniques de suivi à long terme ont enrôlé 1 071 et 567 patients ayant préalablement été traités respectivement par l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) et l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans ribavirine) lors d'études cliniques. L'objectif de ces études étaient l'évaluation du maintien de la réponse virologique prolongée (RVP) et l'estimation de l'impact d'une virémie négative continue sur les résultats cliniques. Un suivi à long terme de 5 ans minimum après la fin du traitement était disponible chez 462 patients et 327 patients, respectivement. Dans ces études, 12 des 492 répondeurs prolongés et seulement 3 des 366 répondeurs prolongés ont rechuté, respectivement.

La probabilité Kaplan-Meier de réponse virologique maintenue à 5 ans a été estimée à 97 % (IC 95 % : 95-99 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) et à 99 % (IC 95 % : 98-100 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans ribavirine).

La RVP après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé, avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients atteints d'une cirrhose.

#### Essais cliniques de Ribavirine chez les enfants et les adolescents

##### *Ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b*

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu 15 mg/kg par jour de ribavirine et 3 MUI/m<sup>2</sup> d'interféron alfa-2b trois fois par semaine pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux études multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents ont été similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux études multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de l'association ribavirine et interféron alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8). Les résultats de ces études sont présentés dans le **Tableau 8** :

<b>Tableau 8</b>	<b>Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents naïfs au traitement</b>
	<b>Ribavirine 15 mg/kg/jour + interféron alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine</b>
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

a Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

#### Données d'efficacité à long terme – Enfants et adolescents

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans les deux études multicentriques mentionnées

préalablement. Soixante dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf un ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les enfants traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi post-traitement ont conservé un taux normal d'ALAT à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite C chronique par l'interféron alfa-2b non pegylé et la ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite C chronique. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité de survenue d'événements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La ribavirine est rapidement absorbée après administration orale d'une dose unique ( $T_{max}$  moyen = 1,5 heures), puis rapidement distribuée et éliminée par des phases prolongées (les demi-vies d'absorption, de distribution et d'élimination après une dose unique sont respectivement de 0,05, 3,73 et 79 heures). L'absorption est importante avec environ 10 % de la dose marquée excrétée dans les fèces. Cependant, la biodisponibilité absolue est d'environ 45 %-65 %, ce qui semble dû à un effet de premier passage. Il existe une relation linéaire entre la dose et l'ASC<sub>0-∞</sub> après l'administration de doses uniques de 200-1 200 mg de ribavirine. Le volume de distribution est approximativement de 5 000 l. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Il a été montré que la ribavirine présente une variabilité pharmacocinétique inter- et intra-sujet élevée après l'administration de doses orales uniques (variabilité intra-sujet d'environ 30 % pour l'ASC et la  $C_{max}$ ), qui pourrait être due à un important effet de premier passage et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

Le transport de la ribavirine dans les compartiments extra-plasmatiques a été plus largement étudié dans les globules rouges, et a été principalement identifié comme lié à un transporteur de nucléosides de type e<sub>s</sub>. Ce type de transporteur est présent dans toutes les cellules et participe au large volume de distribution de la ribavirine. Le rapport des concentrations en ribavirine sang total:plasma est approximativement de 60:1 ; le surplus de ribavirine dans le sang total se trouve sous forme de nucléotides de la ribavirine séquestrés dans les érythrocytes.

La ribavirine est métabolisée selon deux voies : 1) par phosphorylation réversible ; 2) par dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse de la fonction amide pour donner un métabolite carboxyacide triazolé. La ribavirine comme ses métabolites, le carboxamide triazolé et le carboxyacide triazolé, sont excrétés par les reins.

Lors d'une administration répétée, la ribavirine s'accumule largement dans le plasma avec un rapport multiplicatif de six entre les ASC<sub>12h</sub> d'une dose multiple par rapport à une dose unique. Après une administration orale de 600 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint après environ quatre semaines avec des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'environ 2 200 ng/ml. A l'arrêt du traitement, la demi-vie est approximativement de 298 heures, ce qui traduit probablement une élimination lente à partir des compartiments extra-plasmatiques.

Passage dans le liquide séminal: le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. La concentration de ribavirine dans le liquide séminal est environ deux fois supérieure à celle dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine des partenaires féminines après un rapport



sexuel avec un patient traité a été estimée et reste extrêmement limitée par rapport à la concentration plasmatique sous traitement par ribavirine.

**Effet de l'alimentation :** La biodisponibilité d'une dose orale unique de ribavirine a été augmentée lors de la co-administration d'un repas riche en graisses ( $ASC_{if}$  et  $C_{max}$  ont été augmentées toutes les deux de 70 %). Il est possible que l'élévation de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à un pH modifié. La signification clinique de ces résultats issus d'une étude par administration unique est inconnue. Lors de l'étude clinique pivot d'efficacité, les patients avaient reçu des instructions pour prendre la ribavirine au moment des repas afin d'atteindre les concentrations plasmatiques maximales de la ribavirine.

**Fonction rénale :** Les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine ont été modifiés (augmentation de l' $ASC_{if}$  et de la  $C_{max}$ ) chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal par rapport aux patients témoins (clairance de la créatinine > 90 ml/minute). Cela s'avère être dû à une diminution de la clairance apparente chez ces patients. Les concentrations en ribavirine sont pratiquement inchangées par l'hémodialyse.

**Fonction hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine sont inchangés chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique faible, modéré ou sévère (Classification de Child-Pugh A, B ou C) par rapport aux patients témoins.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées. Cependant, lors d'une étude pharmacocinétique de population, l'âge ne constituait pas un paramètre pharmacocinétique clé de la ribavirine ; la fonction rénale est le facteur déterminant.

**Une analyse pharmacocinétique de population** a été réalisée en utilisant des valeurs de concentrations sériques recueillies de façon très parsemée lors de quatre études cliniques contrôlées. Le modèle de clairance développé montre que le poids, le sexe, l'âge et la créatinine sérique constituent les principaux covariants. Chez l'homme, la clairance est approximativement 20 % supérieure à celle de la femme. La clairance augmente en fonction du poids et diminue pour un âge supérieur à 40 ans. Les effets de ces covariants sur la clairance de la ribavirine semblent avoir une signification clinique limitée en raison d'une variabilité substantielle résiduelle non prise en compte par ce modèle.

**Enfants et adolescents :**

*Ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b*

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de ribavirine et d'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents de 5 à 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 9**. Les propriétés pharmacocinétiques de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

<b>Tableau 9</b> Moyenne ( % CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'interféron alfa-2b et de Ribavirine chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
<b>Paramètre</b>	<b>Ribavirine</b> 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	<b>Interféron alfa-2b</b> 3 MUI/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine (n = 54)
T <sub>max</sub> (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
ASC*	29 774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

\* ASC<sub>12</sub> (ng.hr/ml) pour la Ribavirine ; ASC<sub>0-24</sub> (UI.hr/ml) pour l'interféron alfa-2b

### 5.3 Données de sécurité préclinique

**Ribavirine** : La ribavirine est embryotoxique ou tératogène, ou les deux, à des doses bien inférieures à celles recommandées chez l'homme dans toutes les espèces animales étudiées. Des fentes palatines, des malformations du crâne, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité de ces effets tératogènes ont augmenté avec la dose. Une diminution de la survie des fœtus et des nouveau-nés a été observée.

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats recevant de la ribavirine à 10, 25 et 50 mg/kg du 7<sup>ème</sup> au 63<sup>ème</sup> jours suivants leur naissance, il a été démontré un retard de la croissance globale dose-dépendant se traduisant par de faibles diminutions du poids corporel et des longueurs cranio-caudale et osseuse. A la fin de la période de suivi, les changements au niveau du tibia et du fémur ont été minimes bien qu'une différence statistiquement significative, par comparaison aux groupes contrôles, a été généralement observée chez les mâles quelque soient les niveaux de doses et chez les femelles ayant reçu les deux plus fortes doses. Aucun effet histopathologique sur l'os n'a été observé. Aucun effet de la ribavirine sur le développement neurocomportemental ou sur la maturation de l'appareil reproducteur n'a été observé. Les concentrations plasmatiques chez les jeunes rats étaient en dessous des concentrations plasmatiques chez l'homme à la dose thérapeutique.

Lors des études chez l'animal, les érythrocytes ont constitué la cible toxicologique principale. Une anémie survient rapidement après le début de l'administration, mais est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Lors des études à 3 et 6 mois chez la souris destinées à évaluer les effets induits par Ribavirine sur les testicules et le sperme, des anomalies du sperme sont apparues pour des doses de 15 mg/kg et plus. Ces doses, chez l'animal, représentent des expositions systémiques bien inférieures à celles atteintes chez l'homme aux doses thérapeutiques. Ces effets sont réversibles en un à deux cycles de spermatogenèse à l'arrêt de la ribavirine (voir rubrique 4.6).

Les études de génotoxicité ont démontré que la ribavirine exerce une certaine activité génotoxique. La ribavirine était active sur l'Essai de Transformation *in vitro* sur cellules Balb/3T3. L'activité génotoxique a été observée lors d'une étude sur cellules de lymphome de souris et pour des doses de 20-200 mg/kg chez la souris lors du test du micronoyau. Une étude de dominant léthal chez le rat s'est avérée négative, ce qui indique que si des mutations apparaissent chez le rat, elles ne se transmettent pas par le biais des gamètes mâles.

Des études conventionnelles de carcinogénicité conduites chez des rongeurs avec des taux d'exposition faibles comparés aux valeurs d'exposition à dose thérapeutique chez l'homme (facteur 0,1 chez le rat, facteur 1 chez la souris) n'ont pas révélé de potentiel tumoral à la ribavirine. De plus, dans une étude de carcinogénicité de 26 semaines utilisant le modèle de souris hétérozygote (+/-) gène p53, la ribavirine n'a pas induit le développement de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (taux d'exposition plasmatique d'environ 2,5 comparé aux valeurs d'exposition chez l'homme). Ces études suggèrent que le potentiel carcinogène de la ribavirine chez l'homme est peu probable.

**Ribavirine plus interféron** : Lorsque la ribavirine était utilisée en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, elle n'engendrait pas de toxicité inattendue par rapport à la substance active seule. Le principal changement lié au traitement était une anémie faible à modérée, dont la sévérité était plus importante que celle produite par chacune des substances actives seules.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé pelliculé :

- Cellulose microcristalline
- Povidone K25
- Crospovidone
- Silice colloïdale

Stéarate de magnésium  
Enrobage :  
Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Ribavirine BioPartners sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle (PVC)/chlorure de polyvinylidène (PVdC) et feuille d'aluminium.

Boîtes de 84, 112, 140 et 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Allemagne

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/626/001	84 comprimés pelliculés
EU/1/10/626/002	112 comprimés pelliculés
EU/1/10/626/003	140 comprimés pelliculés
EU/1/10/626/004	168 comprimés pelliculés

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 6 avril 2010

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

**ANNEXE II**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Allemagne

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

*Système de pharmacovigilance*

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 5 datée du 27 avril 2009 et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

*Plan de gestion des risques*

*Sans objet.* La demande est basée sur un médicament de référence pour lequel aucune question de tolérance nécessitant une minimisation supplémentaire du risque n'a été identifiée.

*PSURs*

L'agenda de soumission des PSUR devra suivre l'agenda de soumission prévu pour le médicament de référence.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

Medicinal product no longer authorised

**A. ETIQUETAGE**

Medicinal product no longer authorised



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Boîte d'emballage extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ribavirine BioPartners 200 mg, comprimés pelliculés

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de Ribavirine BioPartners contient 200 mg de ribavirine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés  
140 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/626/001 (84 comprimés pelliculés)  
EU/1/10/626/002 (112 comprimés pelliculés)  
EU/1/10/626/003 (140 comprimés pelliculés)  
EU/1/10/626/004 (168 comprimés pelliculés)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ribavirine BioPartners

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ribavirine BioPartners 200 mg

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Biopartners GmbH

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

Medicinal product no longer authorised

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Ribavirine BioPartners 200 mg comprimés pelliculés ribavirine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Ribavirine BioPartners et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ribavirine BioPartners
3. Comment prendre Ribavirine BioPartners
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ribavirine BioPartners
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE RIBAVIRINE BIOPARTNERS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Ribavirine BioPartners contient un principe actif : la ribavirine. Ribavirine BioPartners stoppe la multiplication de plusieurs types de virus, dont le virus de l'hépatite C. Ribavirine BioPartners ne doit pas être utilisé sans l'interféron alfa-2b, c'est-à-dire que Ribavirine BioPartners ne doit pas être utilisé seul.

##### Patients n'ayant jamais été traités :

L'association de Ribavirine BioPartners avec l'interféron alfa-2b est utilisée pour traiter les patients de 3 ans ou plus atteints d'hépatite C chronique (VHC), à l'exception du génotype 1. Pour les enfants et adolescents pesant moins de 47 kg, une forme solution buvable est disponible.

##### Patients adultes ayant été préalablement traités :

L'association de Ribavirine BioPartners avec l'interféron alfa-2b est utilisée pour traiter des patients adultes atteints d'hépatite C chronique qui ont préalablement répondu au traitement par un interféron alfa seul mais qui ont rechuté.

Il n'y a pas de données de sécurité ou d'efficacité sur l'utilisation de la ribavirine avec d'autres formes d'interféron (c'est-à-dire autre que alfa-2b).

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE RIBAVIRINE BIOPARTNERS**

L'utilisation de Ribavirine BioPartners n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 3 ans.

##### **Ne prenez jamais Ribavirine BioPartners**

Si l'une des situations ci-dessous vous concerne ou concerne l'enfant dont vous vous occupez, **ne prenez pas** Ribavirine BioPartners et **informez votre médecin** si vous :

- êtes allergique (hypersensible) à la ribavirine ou à l'un des autres composants contenus dans Ribavirine BioPartners (voir rubrique 6, Informations supplémentaires).
- êtes enceinte ou souhaitez l'être (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »).

- avez de graves problèmes de santé qui vous affaiblissent fortement, y compris une maladie sévère des reins.
- allaitez.
- avez eu précédemment de graves problèmes cardiaques ou tout problème cardiaque au cours des 6 derniers mois.
- avez eu de graves problèmes de foie sans rapport avec l'hépatite C.
- avez eu une affection sanguine, comme l'anémie (faible nombre de cellules sanguines), la thalassémie ou la drépanocytose.
- avez eu une maladie auto-immune par le passé, avez une hépatite auto-immune ou prenez d'autres médicaments qui dépriment votre système immunitaire (qui vous protège contre les infections et certaines maladies).

Les enfants et les adolescents ne doivent pas prendre de traitement par Ribavirine BioPartners associé à un interféron alfa en cas d'existence ou d'antécédents de troubles nerveux ou mentaux sérieux comme une dépression sévère, des pensées suicidaires ou des tentatives de suicide.

Vous devez prévenir votre médecin si vous avez souffert de toute autre maladie grave dans le passé.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « N'utilisez jamais » de la notice de l'interféron alfa-2b avant de commencer votre traitement combiné avec Ribavirine BioPartners.

#### Faites attention avec Ribavirine BioPartners

Demandez un avis médical **immédiat** si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (comme des difficultés à respirer, une respiration sifflante ou une urticaire) pendant que vous prenez ce traitement.

Enfants et adolescents pesant moins de 47 kg :

L'utilisation de Ribavirine BioPartners comprimés pelliculés n'est pas recommandée.

Vous devez **avertir votre médecin** si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- êtes un adulte qui souffre ou a souffert de graves **troubles nerveux ou mentaux**, de confusion, de pertes de connaissance ou si vous avez eu des **idées suicidaires** ou fait une **tentative de suicide**, ou si vous avez **utilisé ou abusé de substances** (par ex., alcool ou drogues).
- avez déjà eu une **dépression** ou si vous développez des symptômes associés à la dépression (par exemple, sentiment de tristesse, abattement, etc.) pendant le traitement par Ribavirine.
- êtes une femme **en âge d'avoir des enfants** (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »).
- êtes un **homme** et si votre partenaire féminine est en âge d'avoir des enfants (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »).
- avez eu par le passé de graves problèmes **cardiaques** ou si vous avez une maladie du cœur.
- êtes âgé(e) de plus de **65 ans** ou si vous avez des problèmes de **reins**.
- avez ou avez eu une **maladie grave**.
- avez des problèmes de **thyroïde**.

Au cours du traitement par Ribavirine en association avec un interféron alfa, des **affections des dents et des gencives**, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées. De plus, lors d'un traitement à long terme par la ribavirine en association avec un interféron alfa, une **bouche sèche**, qui pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche, a été rapportée. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent **vomir**. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours du traitement par Ribavirine BioPartners en association avec un interféron alfa, les patients peuvent avoir des **problèmes au niveau des yeux**, ou, dans de rares cas, une perte de la vision. Si vous prenez de la ribavirine en association avec un interféron alfa, vous devez avoir un examen des yeux initial. Tout patient se plaignant d'une diminution ou d'une perte de la vision doit avoir un examen des yeux complet rapidement. Les patients ayant des troubles oculaires préexistants (par ex., rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent avoir des examens des yeux périodiquement pendant

le traitement combiné par la ribavirine et un interféron alfa. Le traitement combiné avec la ribavirine et un interféron alfa doit être arrêté en cas de développement ou d'aggravation de troubles oculaires.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Faites attention » de la notice de l'interféron alfa-2b avant de commencer votre traitement combiné.

### Prise d'autres médicaments

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.
- prenez de l'azathioprine en association avec de la ribavirine et un interféron pégylé alpha et, de ce fait, pouvez-être exposé à un risque accru de développer des troubles sanguins graves.
- êtes infecté à la fois par le **Virus de l'Immunodéficience Humaine** (VIH-positif) et par le **Virus de l'Hépatite C** (VHC) et êtes traité par un médicament anti-VIH [inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (**INTI**) et/ou par un traitement antirétroviral hautement actif (**HAART**)] :
  - La prise de Ribavirine BioPartners en association avec un interféron alfa et un(des) médicament(s) anti-VIH peut augmenter le risque d'acidose lactique, d'insuffisance hépatique et de développement d'anomalies sanguines (diminution du nombre de globules rouges qui transportent l'oxygène, de certains globules blancs qui combattent les infections et du nombre de cellules de la coagulation appelées plaquettes).
  - Concernant la **zidovudine** ou la **stavudine**, il est possible que Ribavirine BioPartners puisse entraîner un changement du mode d'action de ces médicaments. Par conséquent, vous aurez de fréquentes prises de sang pour être sûr que votre infection VIH ne s'aggrave pas. Si elle s'aggrave, votre médecin décidera si votre traitement par Ribavirine BioPartners doit ou non être modifié. De plus, les patients traités par la **zidovudine** et la **ribavirine** en association avec des **interférons alfa** peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges). Par conséquent, l'utilisation de zidovudine et de ribavirine en association avec des interférons alfa n'est pas recommandée.
  - Du fait du risque d'acidose lactique (élévation de l'acide lactique dans l'organisme) et de pancréatite, l'utilisation de **ribavirine** et de **didanosine** n'est pas recommandée et l'utilisation de **ribavirine** et de **stavudine** doit être évitée.
  - Les patients co-infectés présentant une insuffisance hépatique avancée recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque augmenté d'aggravation de l'insuffisance hépatique. L'ajout d'un traitement par interféron alfa seul ou en association à la ribavirine peut augmenter le risque chez ces patients.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Prise d'autres médicaments » de la notice de l'interféron alfa-2b avant de commencer votre traitement combiné.

### Aliments et boissons

Ribavirine BioPartners doit être pris au moment des repas.

### Grossesse et allaitement

Si vous êtes **enceinte**, vous ne devez pas prendre Ribavirine BioPartners. Ribavirine BioPartners peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître (embryon).

Les patients hommes et femmes doivent prendre des **précautions particulières** lors de leurs rapports sexuels si la survenue d'une grossesse est possible :

- **Fille** ou **femme** en âge d'avoir des enfants :  
Vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Parlez-en avec votre médecin.
- **Homme** :  
Vous ne devez pas avoir de rapports sexuels avec une femme enceinte, sauf si vous **utilisez un préservatif**. Ceci limitera les risques de transfert de la ribavirine vers le corps de votre partenaire.

Si votre partenaire n'est pas actuellement enceinte mais est en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt.

Vous ou votre partenaire féminine devez utiliser une contraception efficace pendant la durée de votre traitement par Ribavirine BioPartners et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Parlez-en également avec votre médecin (voir la rubrique « Ne prenez jamais Ribavirine BioPartners »).

Si vous êtes une femme qui **allaite**, vous ne devez pas prendre Ribavirine BioPartners. Arrêtez l'allaitement avant de commencer à prendre Ribavirine BioPartners.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ribavirine BioPartners n'affecte pas votre capacité à conduire ou à utiliser des machines ; toutefois, l'interféron alfa-2b peut avoir un effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Par conséquent, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines si ce traitement provoque chez vous de la fatigue, des somnolences ou une confusion.

## 3. COMMENT UTILISER RIBAVIRINE BIOPARTNERS

### Informations générales concernant la prise de Ribavirine BioPartners :

Si l'enfant dont vous vous occupez **a moins de 3 ans**, ne lui administrez pas.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas plus que la dose recommandée et prenez ce médicament aussi longtemps que prescrit. Votre médecin a déterminé la posologie correcte de Ribavirine BioPartners en fonction de votre poids ou de celui de l'enfant dont vous vous occupez.

Des **analyses de sang** seront effectuées régulièrement afin de surveiller votre sang, vos reins et votre fonction hépatique.

- Des analyses de sang seront effectuées régulièrement afin que votre médecin puisse facilement savoir si votre traitement est efficace.
- En fonction des résultats de ces analyses, votre médecin peut changer/ajuster le nombre de comprimés que vous ou l'enfant dont vous vous occupez prenez, prescrire une présentation différente de Ribavirine BioPartners et/ou changer la durée du traitement.
- Si vous avez ou développez des problèmes rénaux ou hépatiques sévères, ce traitement sera arrêté.

La dose habituelle, selon le poids du patient, est indiquée dans le tableau ci-dessous :

1. Cherchez la ligne qui indique combien l'adulte ou l'enfant/adolescent pèse.  
Remarque : Si l'enfant a moins de 3 ans, ne lui administrez pas.
2. Lisez combien de comprimés prendre sur cette même ligne.  
Remarque : Si les instructions de votre médecin sont différentes des quantités mentionnées dans le tableau ci-dessous, suivez les instructions de votre médecin.
3. Si vous avez des questions à propos de la dose, demandez à votre médecin.

Ribavirine BioPartners comprimés pelliculés pour utilisation par voie orale – dose basée sur le poids		
Si l'adulte pèse (kg)	Dose quotidienne habituelle de Ribavirine BioPartners	Nombre de comprimés de 200 mg
< 65	800 mg	2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir
65 – 80	1 000 mg	2 comprimés le matin et 3 comprimés le soir
81 - 105	1 200 mg	3 comprimés le matin et 3 comprimés le soir
> 105	1 400 mg	3 comprimés le matin et 4 comprimés le soir
Si	Dose quotidienne	Nombre de comprimés de 200 mg



<b>l'enfant/adolescent</b> pèse (kg)	habituelle de Ribavirine BioPartners	
47 – 49	600 mg	1 comprimé le matin et 2 comprimés le soir
50 – 65	800 mg	2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir
> 65	<i>Voir les doses et le nombre de comprimés pelliculés correspondant chez l'adulte</i>	

Prenez la dose prescrite de Ribavirine BioPartners par voie orale avec un peu d'eau et pendant votre repas. Ne pas mâcher les comprimés pelliculés.

Pour les enfants et adolescents ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés, une solution buvable de ribavirine est disponible.

**Rappel :** Ribavirine BioPartners ne doit être utilisé qu'en association avec l'interféron alfa-2b pour l'infection par le virus de l'hépatite C. Pour une information complète, assurez-vous de lire la rubrique « Comment utiliser » de la notice de l'interféron alfa-2b.

Les interférons qui sont utilisés en association avec Ribavirine BioPartners peuvent provoquer une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant, faites-le au moment du coucher.

**Si vous avez pris plus de Ribavirine BioPartners que vous n'auriez dû**

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

**Si vous oubliez de prendre Ribavirine BioPartners**

Si vous vous administrez vous-même ce traitement ou si vous vous occupez d'un enfant prenant Ribavirine BioPartners en association avec l'interféron alfa-2b, prenez/administrez la dose oubliée dès que possible au cours de la même journée. Si une journée entière s'est écoulée, demandez l'avis de votre médecin. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Veillez lire la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels » de la notice de l'interféron alfa-2b.

Comme tous les médicaments, Ribavirine BioPartners utilisé en association avec un médicament à base d'interféron alfa peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît pendant le traitement par Ribavirine BioPartners et interféron alfa-2b :

**Système Nerveux Central et troubles psychiatriques :**

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant de la ribavirine en association avec un interféron, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients se sont effectivement suicidés. Consultez immédiatement si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

*Les enfants et les adolescents* sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par la ribavirine en association avec l'interféron alfa. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes.

### **Croissance et développement (enfants et adolescents) :**

Au cours d'un traitement d'un an par la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b, certains enfants et adolescents n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu.

Un à cinq ans après la fin du traitement, certains enfants n'avaient toujours pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

**Consultez votre médecin immédiatement** si l'un des effets indésirables suivants apparaît pendant le traitement par Ribavirine BioPartners en association avec un médicament à base d'interféron alfa :

- douleur à la poitrine ou toux persistante ; changements dans la façon dont bat votre cœur, évanouissement,
- confusion, sensation de dépression ; idées suicidaires ou comportement agressif, tentative de suicide, pensées d'atteinte à la vie d'autrui,
- sensation d'engourdissement ou de picotement,
- troubles du sommeil, difficulté pour penser ou se concentrer,
- douleur sévère à l'estomac, selles noires ou à l'aspect de goudron, sang dans les selles ou les urines, douleur dans le bas du dos ou sur le côté,
- miction difficile ou douloureuse,
- saignement sévère de votre nez,
- fièvre ou frissons commençant après quelques semaines de traitement,
- problèmes avec votre vue ou votre audition,
- éruption cutanée importante ou rougeur.

La fréquence des effets indésirables potentiels listés ci-dessous est définie sur la base de la convention suivante :

<b>Très fréquent</b>	(touche plus d'un patient sur 10)
<b>Fréquent</b>	(touche 1 à 10 patients sur 100)
<b>Peu fréquent</b>	(touche 1 à 10 patients sur 1 000)
<b>Rare</b>	(touche 1 à 10 patients sur 10 000)
<b>Très rare</b>	(touche moins de 1 patient sur 10 000)
<b>Indéterminé</b>	(la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation de ribavirine en association avec un interféron alfa **chez l'adulte** :

#### *Effets indésirables signalés très fréquemment :*

- baisse du nombre de cellules sanguines rouges (ce qui peut entraîner fatigue, souffle court, étourdissements), diminution des neutrophiles (ce qui vous rend plus sensible aux infections),
- difficulté à se concentrer, sensation d'anxiété ou de nervosité, changements d'humeur, sensation de dépression ou d'irritabilité, sensation de fatigue, difficulté pour s'endormir ou rester endormi,
- toux, bouche sèche, pharyngite (mal à la gorge),
- diarrhée, étourdissements, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, mal de tête, nausées, frissons, infection virale, vomissement, faiblesse,
- perte d'appétit, perte de poids, douleur à l'estomac,
- sécheresse cutanée, irritation, douleur ou rougeur au point d'injection, perte de cheveux, démangeaisons, douleur musculaire, muscles endoloris, douleur aux articulations et aux muscles, éruption cutanée.

#### *Effets indésirables signalés fréquemment :*

- baisse du nombre de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes qui peut entraîner des bleus ou des saignements spontanés, baisse de certaines cellules sanguines blanches appelées lymphocytes qui aident à lutter contre les infections, diminution de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner une sensation de fatigue ou de dépression, augmenter votre sensibilité au froid ou d'autres symptômes), excès de sucre ou d'acide urique (comme lors de la goutte) dans le sang, baisse du taux de calcium dans le sang, anémie sévère,

- infections fongiques ou bactériennes, pleurs, agitation, amnésie, trouble de la mémoire, nervosité, comportement anormal, comportement agressif, colère, sensation de confusion, perte d'intérêt, trouble mental, sautes d'humeur, rêves inhabituels, envie de se faire du mal, envie de dormir, troubles du sommeil, perte d'intérêt pour le sexe ou impossibilité à pratiquer l'acte sexuel, vertige (sensation de tournis),
- vision trouble ou anormale, irritation ou douleur ou infection de l'oeil, oeil sec ou larmoyant, changements de l'audition ou de la voix, bourdonnements d'oreille, infection de l'oreille, douleur à l'oreille, boutons de fièvre (*herpes simplex*), modification du goût, perte de goût, saignement des gencives ou aphtes dans la bouche, sensation de brûlure sur la langue, langue douloureuse, inflammation des gencives, problème de dents, migraine, infections respiratoires, sinusite, saignement du nez, toux non productive, respiration rapide ou difficile, nez bouché ou qui coule, soif, trouble dentaire,
- souffle cardiaque (bruits cardiaques anormaux), douleur ou inconfort dans la poitrine, sensation d'évanouissement, sensation de mal-être, bouffées de chaleur, augmentation de la transpiration, intolérance à la chaleur et transpiration excessive, pression sanguine basse ou haute, palpitations (cœur qui bat à grands coups), rythme cardiaque rapide,
- ballonnements, constipation, indigestion, gaz intestinaux (flatulences), augmentation de l'appétit, côlon irrité, irritation de la prostate, jaunisse (peau jaune), selles molles, douleur au niveau des côtes du côté droit, foie augmenté de volume, estomac dérangé, besoin fréquent d'uriner, quantité d'urine augmentée, infection urinaire, urine anormale,
- règles difficiles ou irrégulières, ou absence de règles, règles anormalement abondantes et prolongées, règles douloureuses, troubles au niveau des ovaires ou du vagin, seins douloureux, problèmes d'érection,
- texture anormale des cheveux, acné, arthrite, bleus, eczéma (peau avec une inflammation, rouge, avec des démangeaisons, sèche et avec de possibles lésions suintantes), urticaire, sensibilité au toucher augmentée ou diminuée, trouble de l'ongle, spasmes musculaires, sensation d'engourdissement ou de picotement, douleur des membres, douleur au point d'injection, douleurs aux articulations, mains qui tremblent, psoriasis, mains et chevilles gonflées ou enflées, hypersensibilité à la lumière du soleil, éruption cutanée avec des taches surélevées, rougeur ou problème cutané, visage bouffi, ganglions gonflés, muscles contractés, tumeur (non spécifiée), instabilité lors de la marche, désordre hydrique.

*Effets indésirables peu fréquemment rapportés :*

- perceptions auditives ou visuelles imaginaires,
- crise cardiaque, attaque de panique,
- réaction d'hypersensibilité au médicament,
- inflammation du pancréas, douleur des os, diabète,
- faiblesse musculaire.

*Effets indésirables rarement rapportés :*

- crise d'épilepsie (convulsions),
- pneumonie,
- polyarthrite rhumatoïde, problèmes de rein,
- selles foncées ou sanglantes, douleur abdominale intense,
- sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions),
- vascularite.

*Effets indésirables très rarement rapportés :*

- suicide.

*Effets indésirables de fréquence indéterminée :*

- pensées d'atteinte à la vie d'autrui,
- manie (enthousiasme excessif ou immodéré),
- péricardite (inflammation de la membrane du cœur), épanchement péricardique [une collection de liquide que se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même].

**Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des enfants et adolescents prenant de la ribavirine et un interféron alfa-2b.**

*Effets indésirables signalés très fréquemment :*

- baisse du nombre de cellules sanguines rouges (ce qui peut entraîner fatigue, souffle court, étourdissements), diminution des neutrophiles (ce qui vous rend plus sensible aux infections),
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner une sensation de fatigue ou de dépression, augmenter votre sensibilité au froid ou d'autres symptômes),
- sensation de dépression ou d'irritabilité, sensation d'estomac dérangé, sensation de mal-être, changements d'humeur, sensation de fatigue, difficulté pour s'endormir ou rester endormi, infection virale, faiblesse,
- diarrhée, étourdissements, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, mal de tête, perte ou augmentation de l'appétit, perte de poids, retard de croissance (taille et poids), douleur du côté droit des côtes, pharyngite (mal à la gorge), frissons, douleur à l'estomac, vomissement,
- sécheresse cutanée, perte de cheveux, irritation, douleur ou rougeur au point d'injection, démangeaisons, douleur musculaire, muscles endoloris, douleur aux articulations et aux muscles, éruption cutanée.

*Effets indésirables signalés fréquemment :*

- baisse du nombre de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes (qui peut entraîner des bleus ou des saignements spontanés),
- excès de triglycérides dans le sang, excès d'acide urique (comme lors de la goutte) dans le sang, augmentation de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner nervosité, intolérance à la chaleur et sudation excessive, perte de poids, palpitations, tremblements),
- agitation, colère, comportement agressif, trouble de comportement, difficulté de concentration, instabilité émotionnelle, perte de connaissance, sensation d'anxiété ou de nervosité, sensation de froid, sensation de confusion, sensation d'impatience, envie de dormir, manque d'intérêt ou d'attention, changements d'humeur, douleur, mauvaise qualité de sommeil, somnambulisme, tentative de suicide, troubles du sommeil, rêves inhabituels, envie de se faire du mal,
- infections bactériennes, rhume, infections fongiques, vision anormale, oeil sec ou larmoyant, infection de l'oreille, irritation ou douleur ou infection de l'oeil, changement du goût, changements de la voix, boutons de fièvre, toux, inflammation des gencives, saignement du nez, irritation du nez, douleur de la bouche, pharyngite (douleur de la gorge), respiration rapide, infections respiratoires, lèvres gercées et fissures au coin de la bouche, souffle court, sinusite, étourdissements, aphtes dans la bouche, langue douloureuse, nez bouché ou qui coule, maux de gorge, douleur dentaire, abcès dentaire, troubles des dents, vertige (sensation de tounris), faiblesse,
- douleur à la poitrine, bouffées de chaleur, palpitations (coeur qui bat à grands coups), rythme cardiaque rapide,
- fonctionnement anormal du foie,
- reflux acide, douleur du dos, incontinence nocturne, constipation, trouble gastroesophagien ou rectal, incontinence, augmentation de l'appétit, inflammation de la membrane de l'estomac et des intestins, estomac dérangé, selles molles,
- troubles de la miction, infection urinaire,
- règles difficiles ou irrégulières, ou absence de règles, règles anormalement abondantes et prolongées, trouble au niveau du vagin, inflammation du vagin, douleur des testicules, développement de traits de caractères physiques masculins,
- acné, bleus, eczéma (peau avec une inflammation, rouge, avec des démangeaisons, sèche et avec de possibles lésions suintantes), sensibilité au toucher augmentée ou diminuée, sudation augmentée, augmentation des mouvements musculaires, tension musculaire, irritation ou démangeaison au point d'injection, douleur d'un membre, trouble de l'ongle, sensation d'engourdissement ou de picotement, pâleur de la peau, éruption cutanée avec des taches surélevées, tremblement des mains, rougeur de la peau ou trouble cutané, décoloration de la peau, peau sensible à la lumière du soleil, plaie cutanée, gonflement dû à une accumulation d'excès d'eau, ganglions gonflés, tremblement, tumeur (non spécifiée).

*Effets indésirables peu fréquemment rapportés :*

- comportement anormal, trouble émotionnel, peur, cauchemar,
- saignement de la membrane muqueuse qui borde la surface interne des paupières, vision trouble, somnolence diurne, intolérance à la lumière, démangeaison des yeux, douleur du visage, inflammation des gencives,
- inconfort dans la poitrine, difficultés à respirer, infection des poumons, irritation du nez, pneumonie, respiration sifflante,
- pression sanguine basse,
- augmentation du volume du foie,
- règles douloureuses,
- démangeaison de la région anale (oxyures ou ascarides), éruption de vésicules (zona), diminution de la sensibilité au toucher, secousses musculaires, douleur de la peau, pâleur, desquamation de la peau, rougeur, gonflement.

Des tentatives de se faire du mal à soi-même ont également été signalées chez des adultes, des enfants et des adolescents.

Ribavirine BioPartners associé à un interféron alfa peut également provoquer les effets suivants :

- anémie aplasique, anémie arégénérative (interruption ou diminution de la production des globules rouges par l'organisme) ; ceci entraîne une anémie sévère, dont les symptômes peuvent être une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie,
- délire,
- infection du tractus respiratoire supérieur et inférieur,
- inflammation du pancréas,
- éruptions cutanées sévères qui peuvent être accompagnées de cloques au niveau de la bouche, du nez, des yeux et des autres muqueuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson), une épidermolyse bulleuse toxique (formation de cloque et détachement de la couche superficielle de la peau).

Les autres effets indésirables suivants ont également été rapportés avec l'association de ribavirine et d'un médicament à base d'interféron alfa :

- pensées anormales, perceptions auditives ou visuelles imaginaires, état mental altéré, désorientation,
- œdème de Quincke (gonflement des mains, pieds, chevilles, face, lèvres, bouche ou gorge qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer), attaque (accidents cérébro-vasculaires),
- syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (une maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière),
- constriction des bronches et anaphylaxie (réaction allergique sévère de l'ensemble du corps), toux constante,
- problèmes oculaires dont rétine abîmée, obstruction de l'artère rétinienne, inflammation du nerf optique, gonflement des yeux et exsudats rétinien (dépôts blancs sur la rétine),
- gonflement de l'abdomen, brûlures d'estomac, trouble du transit intestinal ou douleur lors du transit intestinal,
- réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire (éruption urticarienne), bleus, douleur intense d'un membre, douleur à la jambe ou à la cuisse, perte de l'amplitude du mouvement, raideur, sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions).

Ribavirine BioPartners en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b peut aussi causer :

- urine foncée, trouble ou anormalement colorée,
- difficultés respiratoires, changements dans la façon dont bat votre cœur, douleur dans la poitrine, douleur irradiant dans le bras gauche, douleur de la mâchoire,
- perte de conscience,
- perte de l'usage ou relâchement ou perte de la force des muscles du visage, perte de la sensation du toucher,

- perte de la vue.

**Vous ou votre soignant devez contacter votre médecin immédiatement si vous présentez un de ces symptômes.**

Si vous êtes un **adulte co-infecté VHC-VIH et que vous recevez un traitement contre le VIH**, l'ajout de Ribavirine BioPartners et de peginterféron alfa-2b peut augmenter le risque d'altération de la fonction hépatique par un traitement anti-rétroviral hautement actif (HAART) et augmenter le risque d'acidose lactique, d'insuffisance hépatique et d'apparition d'anomalies sanguines (réduction du nombre de globules rouges transportant l'oxygène, de certains globules blancs qui luttent contre les infections et de cellules sanguines de la coagulation appelées plaquettes) (INTI).

Chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant un traitement HAART, les autres effets indésirables suivants sont survenus lors de l'utilisation de ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b (effets indésirables non listés ci-dessus chez l'adulte) :

- appétit diminué,
- douleur du dos,
- lymphocytes CD4 diminués,
- troubles du métabolisme des graisses,
- hépatite,
- douleur des membres,
- candidose buccale (muguet buccal),
- diverses anomalies des valeurs biologiques sanguines.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER RIBAVIRINE BIOPARTNERS

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

Ne pas utiliser Ribavirine BioPartners après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas utiliser Ribavirine BioPartners sans avoir au préalable demandé conseil à votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez un changement dans l'apparence des comprimés.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Ribavirine BioPartners

La **substance active** est la **ribavirine**.

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de ribavirine.

Les autres composants sont :

- noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone K25, silice colloïdale, stéarate de magnésium
- enrobage du comprimé : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane.

### Qu'est-ce que Ribavirine BioPartners et contenu de l'emballage extérieur

Ribavirine BioPartners est un comprimé pelliculé rond, blanc, aux deux faces bombées.

Ribavirine BioPartners est disponible sous différentes présentations contenant 84, 112, 140 ou 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

BioPartners GmbH

Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Allemagne  
Tél. : +49 (0)7121 948 7756

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised