

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine Teva 200 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de Ribavirine Teva contient 200 mg de ribavirine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Blanc, opaque, et imprimée à l'encre bleue.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ribavirine Teva est indiqué en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Ribavirine Teva est indiqué en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC), chez les patients pédiatriques (enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents), non préalablement traités, et en l'absence de décompensation hépatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 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.

Posologie

Ribavirine Teva doit être utilisée en association comme indiqué dans la rubrique 4.1.

Veillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) correspondant des médicaments utilisés en association avec Ribavirine Teva pour des informations additionnelles relatives à la prescription de ces produits et pour de plus amples recommandations sur la posologie en co-administration avec Ribavirine Teva.

Les gélules de Ribavirine Teva sont administrées quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

Adultes :

La dose et la durée du traitement recommandées de Ribavirine Teva dépendent du poids du patient et du médicament utilisé en association. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Ribavirine Teva.

Dans les cas où aucune recommandation spécifique de dose n'est faite, la dose suivante doit être utilisée : poids du patient < 75 kg = 1 000 mg et > 75 kg = 1 200 mg.

Enfants âgés de 3 ans et plus, et adolescents

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Remarque : pour les patients de moins de 47 kg, ou qui ne peuvent pas avaler les gélules, la ribavirine est disponible en solution buvable et doit être utilisée si besoin.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose de ribavirine est déterminée en fonction du poids du patient. Par exemple, la dose ajustée en fonction du poids lors de l'utilisation conjointe avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b est indiquée dans le **tableau 1**. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec la ribavirine, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de dose de la ribavirine présentées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 Dose de ribavirine dans la population pédiatrique en fonction du poids en cas d'association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b		
Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de ribavirine	Nombre de gélules à 200 mg
47-49	600 mg	3 gélules ^a
50-65	800 mg	4 gélules ^b
> 65	Se reporter aux recommandations de doses chez les adultes	

a : 1 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 2 le soir

Modification des doses en cas d'effets indésirables

Modification de dose chez l'adulte

La diminution de la dose de ribavirine dépend de la posologie initiale de la ribavirine, celle-ci dépendant du médicament utilisé en association avec la ribavirine.

Si un patient a un effet indésirable grave susceptible d'être lié à la ribavirine, la dose de ribavirine doit être modifiée ou le traitement interrompu, si approprié, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue.

Le **tableau 2** fournit les recommandations pour les modifications de la dose et l'arrêt du traitement, en fonction de la concentration en hémoglobine, de l'état cardiaque et de la concentration en bilirubine indirecte du patient.

Tableau 2 Prise en charge des effets indésirables		
Paramètres biologiques	Réduire la dose* de ribavirine si :	Arrêter la ribavirine si :
Hémoglobine chez les patients sans affection cardiaque	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Hémoglobine : patients avec antécédents de pathologie cardiaque stable	Diminution du taux d'hémoglobine \geq 2 g/dL pendant une période de 4 semaines au cours du traitement (réduction permanente de la dose)	< 12 g/dL malgré une dose réduite pendant 4 semaines
Bilirubine – indirecte	> 5 mg/dL	> 4 mg/dL (adultes)

* Chez les patients recevant une dose de 1 000 mg (< 75 kg) ou 1 200 mg (> 75 kg), la dose de ribavirine doit être réduite à 600 mg/jour (administration d'une gélule de 200 mg le matin et de deux gélules de 200 mg le soir). Si l'anomalie se résout, le traitement par ribavirine peut être recommencé à 600 mg par jour, et être encore augmenté à 800 mg par jour selon l'appréciation du médecin traitant. Cependant, un retour à des doses plus élevées n'est pas recommandé.

Chez les patients recevant une dose de 800 mg (< 65 kg), 1 000 mg (65-80 kg), 1 200 mg (81-105 kg) ou 1 400 mg (> 105 kg), la première réduction de dose de ribavirine est de 200 mg par jour (sauf pour les patients recevant une dose de 1 400 mg, dans ce cas la réduction doit être de 400 mg par jour). Si besoin, la deuxième réduction supplémentaire de dose de ribavirine est de 200 mg par jour. Les

patients dont la dose de ribavirine est abaissée à 600 mg par jour doivent recevoir une gélule de 200 mg le matin et deux gélules de 200 mg le soir.

En cas d'effet indésirable grave, susceptible d'être lié aux médicaments utilisés en association avec la ribavirine, veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec la ribavirine, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de modification de dose ou d'arrêt de la ribavirine, telles que présentées dans le **tableau 2**.

Modification de la dose chez les patients pédiatriques

La diminution de la dose chez les patients pédiatriques sans pathologie cardiaque concernant les taux d'hémoglobine suit les mêmes recommandations que celles des patients adultes sans pathologie cardiaque (**Tableau 2**).

Il n'y a pas de donnée chez les patients pédiatriques ayant une pathologie cardiaque (voir rubrique 4.4).

Le **tableau 3** donne les recommandations pour l'arrêt du traitement, en fonction de la concentration de bilirubine indirecte du patient.

Tableau 3 Prise en charge des effets indésirables	
Paramètres biologiques	Arrêter la ribavirine si :
Bilirubine – Indirecte	> 5 mg/dL (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b), ou > 4 mg/dL (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités par peginterféron alfa-2b)

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'âge ne semble pas avoir 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).

Patients pédiatriques (enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents)

La ribavirine peut être utilisée en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b (voir rubrique 4.4). Le choix de la forme de ribavirine dépend des caractéristiques individuelles du patient. La sécurité et l'efficacité de la ribavirine utilisée en association avec les antiviraux à action directe chez ces patients n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec la ribavirine pour d'autres recommandations sur la posologie en co-administration.

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 ribavirine. Les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/minute) doivent être traités alternativement par des doses quotidiennes de 200 mg et de 400 mg. Les patients adultes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute) et les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) ou sous hémodialyse doivent être traités par 200 mg/jour de ribavirine. Le **tableau 4** donne les recommandations pour la modification de la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, la survenue d'une anémie doit être plus attentivement surveillée. Aucune donnée n'est disponible concernant la modification de la dose chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale.

Tableau 4 Modification de la dose chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale	
Clairance de la créatinine	Dose de ribavirine/jour
30 à 50 mL/min	Doses alternées, 200 mg et 400 mg le jour suivant
Moins de 30 mL/min	200 mg/jour
Hémodialyse (IRST)	200 mg/jour

Insuffisance hépatique

Aucune interaction pharmacocinétique n'existe entre la ribavirine et la fonction hépatique (voir rubrique 5.2). Pour une utilisation chez les patients présentant une cirrhose décompensée, se reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec la ribavirine.

Mode d'administration

Les gélules de Ribavirine Teva doivent être administrées oralement avec de la nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.3). Chez les femmes en âge de procréer, la ribavirine ne sera initiée 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).
- Hémoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).

Veillez vous reporter au RCP correspondant de chaque médicament utilisé en association avec Ribavirine Teva pour les contre-indications spécifiques de ces produits.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La ribavirine doit être utilisée en association avec d'autres médicaments (voir rubrique 5.1).
Veillez vous reporter au RCP du (peg)interféron alfa pour les détails sur les recommandations de surveillance et de prise en charge des effets indésirables listés ci-dessous avant d'initier tout traitement et sur les autres précautions à prendre avec le (peg)interféron alfa.

Plusieurs effets indésirables graves sont liés au traitement par ribavirine en association avec le (peg)interféron alfa. Ceux-ci incluent :

- Des effets sévères sur le système nerveux central et des troubles psychiatriques sévères (tels que dépression, idées suicidaires, tentative de suicide et comportement agressif, etc.)
- Une inhibition de la croissance chez les enfants et les adolescents, qui peut être irréversible chez certains patients
- Une augmentation de la thyroïdostimuline (TSH) chez les enfants et les adolescents
- Des troubles oculaires sévères
- Des affections dentaires et parodontales

Population pédiatrique

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que ce traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance qui peut être irréversible chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas.

Hémolyse

Une diminution de l'hémoglobine à < 10 g/dL a été observée chez 14 % des adultes et 7 % des enfants et adolescents traités avec 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, la ribavirine doit être administrée avec précaution 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 ou adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Risque tératogène

Avant l'initiation du traitement par ribavirine, le médecin doit informer de manière exhaustive les patients hommes et femmes, sur le risque tératogène de la ribavirine, sur la nécessité d'une contraception efficace et continue, sur le possible échec de certaines méthodes contraceptives et sur les conséquences éventuelles sur la grossesse si celle-ci survient pendant ou après le traitement par ribavirine (voir rubrique 4.6). Pour la surveillance biologique de la grossesse, veuillez vous reporter aux tests de laboratoire.

Réaction d'hypersensibilité

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

Fonction hépatique

Tout patient développant des anomalies significatives de la fonction hépatique au cours du traitement doit être étroitement suivi. Veuillez-vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec la ribavirine pour les recommandations sur la modification de dose ou l'arrêt du traitement.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de la ribavirine sont modifiés chez les patients ayant une dysfonction rénale du fait de la diminution de la clairance apparente chez ces patients. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ribavirine. Du fait de l'augmentation marquée des concentrations plasmatiques de la ribavirine chez les patients atteints d'insuffisance modérée à sévère, un ajustement des doses de ribavirine est recommandé chez les patients adultes ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/minute. Il n'y a pas de donnée disponible concernant la modification de la dose chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les concentrations d'hémoglobine doivent être étroitement surveillées pendant le traitement et des mesures correctives prises si nécessaire (voir rubrique 4.2).

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).

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/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. Pour des détails supplémentaires voir rubrique 4.5.

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

Les patients co-infectés ayant un stade avancé de cirrhose et recevant un traitement par association d'antirétroviraux (cART) peuvent présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et de décès. 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 antirétroviral (ARV) et un traitement pour l'hépatite doivent être étroitement surveillés, le score de Child-Pugh doit être évalué pendant le traitement. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec la ribavirine pour des recommandations sur les modifications de dose ou l'arrêt du 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 co-infectés VHC-VIH :

Les patients co-infectés VHC-VIH recevant un traitement par peginterféron alfa-2b/ribavirine et un traitement par association d'antirétroviraux (cART) peuvent présenter un risque augmenté de développer des anomalies hématologiques (comme une neutropénie, thrombocytopenie et anémie) par rapport aux patients mono-infectés par le VHC. Bien que la majorité d'entre eux puissent 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 ribavirine et zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie ; par conséquent, l'association de la ribavirine avec 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/ μ L sont limitées. Des précautions sont donc nécessaires lors du traitement des patients avec un faible taux de CD4.

Veuillez vous reporter au RCP correspondant 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 la ribavirine.

Tests de laboratoire

Les tests hématologiques, de biochimie sanguine classiques (numération formule sanguine [NFS] et différentielles, plaquettes, électrolytes, créatinine sérique, enzymes hépatiques, acide urique) et les tests de grossesse 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 avec la ribavirine sont :

Hémoglobine Adultes : ≥ 12 g/dL (femmes) ; ≥ 13 g/dL (hommes)
 Enfants et adolescents : ≥ 11 g/dL (filles) ; ≥ 12 g/dL (garçons)

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.).

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.

Excipient(s)

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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 de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. 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 et 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.

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_{0-t}) 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 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 induits 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 le 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez l'homme et la femme

Patientes

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes (voir rubriques 4.3, 4.4 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 la 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 (voir rubrique 4.4). 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 de la ribavirine sur le fœtus (voir rubrique 4.4).

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 la ribavirine (voir rubriques 4.3, 4.4 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 exposé à la ribavirine, 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 chacun une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à sept mois après son arrêt. Un test de grossesse régulier doit être effectué tous les mois durant cette période. 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.

Grossesse

La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse. Des études pré-cliniques ont montré l'effet tératogène et génotoxique de la ribavirine (voir rubriques 4.4 et 5.3).

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.

Fertilité

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).

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

La ribavirine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; cependant, d'autres médicaments utilisés en association peuvent 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

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité d'emploi de la ribavirine est principalement marqué par un risque d'anémie hémolytique qui survient dans les premières semaines de traitement. L'anémie hémolytique liée au traitement par ribavirine peut entraîner une altération de la fonction cardiaque et/ou l'aggravation d'une maladie cardiaque pré-existante. Une augmentation de l'acide urique et des valeurs de la bilirubine indirecte liée à l'hémolyse a également été observée chez certains patients.

Les effets indésirables listés dans cette rubrique proviennent principalement des études cliniques et/ou de notifications spontanées d'effets indésirables lors de l'utilisation de ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron-2b.

Veillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec la ribavirine pour les autres effets indésirables rapportés avec ces médicaments.

Adultes

Bithérapie avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b

La sécurité de 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 ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b, deux études sur 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.

Tableau des effets indésirables chez l'adulte

Les effets indésirables listés dans le **Tableau 5** 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 5**. Aussi, se reporter aux RCP de peginterféron alfa-2b et de l'interféron alfa-2b pour les réactions indésirables pouvant être attribués à une monothérapie par interféron. 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.

Tableau 5 Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de ribavirine avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
Systèmes d'organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
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 du tractus respiratoire inférieur
Rare:	Pneumonie*
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	

Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
Très rare:	Anémie aplasique*
Fréquence indéterminée :	Erythroblastopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire	
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
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	Diabète, hypertriglycémie*
Affections psychiatriques	
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
Affections du système nerveux	
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 cérébro-vasculaire*, encéphalopathie, polyneuropathie*
Fréquence indéterminée :	Paralysie faciale, mononeuropathies
Affections oculaires	
Fréquent :	Troubles visuels, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, sécheresse oculaire
Rare:	Hémorragies rétiniennes*, rétinopathies (incluant oedème 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
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertiges, perte/altération de l'audition, acouphènes, otalgie
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitation, tachycardie
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde

Rare:	Cardiomyopathie*, arythmie*
Très rare:	Ischémie cardiaque*
Fréquence indéterminée :	Epanchement péricardique*, péricardite*
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare :	Vascularite
Très rare:	Ischémie périphérique*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée, toux
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleurs pharyngolaryngées, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires*, pneumopathie*, pneumopathie interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
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 molles, troubles dentaires, constipation, flatulence
Peu fréquent :	Pancréatite, douleur orale
Rare :	Colite ischémique
Très rare :	Rectocolite hémorragique*
Fréquence indéterminée :	Trouble parodontique, trouble dentaire, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hépatomégalie, jaunisse, hyperbilirubinémie*
Très rare :	Hépatotoxicité (y compris fatale)*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
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*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite, douleurs dorsales, spasmes musculaires, douleurs des extrémités
Peu fréquent :	Douleur des os, faiblesse musculaire
Rare :	Rhabdomyolyse*, myosite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare :	Troubles de la fonction rénale*, insuffisance rénale*
Très rare :	Syndrome néphrotique*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Femme : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée, douleur mammaire, troubles ovariens,

	troubles vaginaux. <u>Homme</u> : impuissance, prostatite, dysfonctionnement érectile, trouble sexuel (non spécifié)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, inconfort thoracique, œdème périphérique, malaise, sentiment d'état anormal, soif
Peu fréquent :	Œdème du visage
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids
Fréquent :	Souffle cardiaque

* Etant donné que la ribavirine a toujours été 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).

Description de certains effets indésirables

Une diminution de l'hémoglobine de > 4 g/dL a été observée chez 30 % des patients traités par ribavirine et le peginterféron alfa-2b et 37 % des patients traités par ribavirine et l'interféron alfa-2b. L'hémoglobine a chuté en dessous de 10 g/dL chez au plus 14 % des patients adultes et 7 % des enfants et adolescents traités par ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou 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 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 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 ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b, les autres effets indésirables (non rapportés chez les patients mono-infectés) rapportés dans les études avec une fréquence > 5 % ont été : candidose orale (14 %), lipodystrophie acquise (13 %), lymphocytes CD4 diminués (8 %), appétit diminué (8 %), gamma glutamyl transférases augmentées (9 %), douleurs dorsales (5 %), amylase sérique augmentée (6 %), acide lactique sanguin augmenté (5 %), hépatite cytolytique (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, thrombocytopenie 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 ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b que chez les patients recevant 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/mm³ chez 4 % des patients

(8/194) et des plaquettes en dessous de $50.000/\text{mm}^3$ chez 4 % des patients (8/194) recevant ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b. Une anémie (hémoglobine $< 9,4 \text{ g/dL}$) a été rapportée chez 12 % des patients (23/194) traités avec ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b.

Baisse des lymphocytes CD4 :

Le traitement par 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 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+ $< 200/\mu\text{L}$ sont limitées (voir rubrique 4.4).

Veillez vous reporter au RCP correspondant 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 ribavirine en association avec d'autres médicaments.

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 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 (était $< 3^{\text{ème}}$ 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 $< 3^{\text{ème}}$ 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 : douleurs 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 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 d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés 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^{ème} percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48^{ème} 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-pubère (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 effets 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.

Tableau des effets indésirables dans la population pédiatrique

Les effets indésirables rapportés dans le **Tableau 6** sont issus des deux études cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent utilisant ribavirine associé 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.

Tableau 6	Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de ribavirine en association avec l'interféron Alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents
------------------	---

Systèmes d'organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoque, otite moyenne, sinusite, abcès dentaire, grippe, herpès buccal, herpes simplex, infection du tractus urinaire, vaginite, gastroentérite
Peu fréquent :	Pneumonie, ascaridiase, oxyurose, zona, cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes	
Très fréquent :	Hypothyroïdie
Fréquent :	Hyperthyroïdie, virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquent :	Hypertriglycémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques	
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
Affections du système nerveux	
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
Affections oculaires	
Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales
Peu fréquent :	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent :	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent :	Pâleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent :	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Peu fréquent :	Respiration sifflante, inconfort nasal
Affections gastro-intestinales	
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 molles, douleur dentaire, affection dentaire inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent :	Gingivite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent :	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, rash
Fréquent :	Prurit, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, hyperhidrose, acné, affections cutanées, troubles de l'ongle, décoloration cutanée, peau sèche, érythème, contusion
Peu fréquent :	Troubles de la pigmentation, dermatite atopique, exfoliation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Peu fréquent :	Douleur des extrémités, douleur dorsale, contracture musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire, protéinurie

Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, troubles vaginaux. <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Peu fréquent :	<u>Femme</u> : dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue, frissons, fièvre, syndrome pseudogrippal, asthénie, malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, oedème, douleur, sensation de froid
Peu fréquent :	Inconfort dans la poitrine, douleur du visage
Investigations	
Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent :	Elévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent :	Anticorps anti-thyroïde positifs
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent :	Lacération cutanée
Peu fréquent :	Contusion

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenus au cours de l'étude clinique associant ribavirine/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 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Lors des études cliniques avec 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 gélules à 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'aucun effet indésirable associé au surdosage n'ait été noté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VHC, code ATC : J05AP01

Mécanisme d'action

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 la ribavirine en association avec d'autres médicaments 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 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.

Efficacité et sécurité clinique

Ribavirine en association avec un antiviral à action directe (ADD) :

Veillez vous reporter au RCP de l'ADD correspondant pour une description complète des données cliniques de ce type d'association.

Seule une description de l'utilisation de la ribavirine issue du développement initial avec le (peg)interféron alfa-2b est détaillée dans le RCP actuel :

Bithérapie avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b :

L'utilisation de la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b ou 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 ALAT 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 une 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 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. Cela était vrai pour tous les génotypes du VHC, particulièrement le génotype 1, pour lequel le taux de rechute était diminué de 30 % par rapport à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

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 peginterféron alfa-2b ou 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 7**), alors que les taux de réponse des patients qui recevaient > 13,2 mg/kg de ribavirine étaient encore supérieurs.

Tableau 7 Taux de réponse prolongée avec ribavirine + peginterféron alfa-2b (en fonction de la dose de ribavirine [mg/kg], du génotype et de la charge virale)				
Génotype du VHC	Dose de ribavirine (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R

Tous les génotypes	Tous	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Génotype 1	Tous	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Génotype 1 ≤ 600.000 UI/mL	Tous	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Génotype 1 > 600.000 UI/mL	Tous	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	Tous	82 %	80%	79%
	≤ 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)

Dans une étude séparée, 224 patients de génotype 2 ou 3 ont reçu en sous-cutané, une fois par semaine pendant 6 mois, 1,5 microgrammes/kg de peginterféron alfa-2b, en association avec la ribavirine, 800 mg-1 400 mg par voie orale (posologie adaptée au poids corporel, seulement 3 patients avec un poids > 105 kg ont reçu une dose de 1 400 mg) (**Tableau 8**). 24 % des patients présentaient une fibrose septale ou une cirrhose (score de Knodell 3/4).

Tableau 8 Réponse virologique en fin de traitement, réponse virologique prolongée et rechute en fonction du génotype du VHC et de la charge virale *			
	Ribavirine 800-1 400 mg/jour plus peginterféron alfa-2b 1,5 □g/kg une fois par semaine		
	Réponse en fin de traitement	Réponse virologique prolongée	Rechute
Tous sujets	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC de génotype 2 ≤ 600 000 UU/mL > 600 000 UI/mL	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC de génotype 3 ≤ 600 000 UI/mL > 600 000 UI/mL	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Tout sujet avec un niveau d'ARN-VHC indétectable à la 12^{ème} semaine de suivi et des données manquantes à la 24^{ème} semaine de suivi était considéré comme présentant une réponse virologique prolongée. Tout sujet pour lequel les données étaient manquantes à la 12^{ème} semaine de suivi était considéré comme non répondeur à la 24^{ème} semaine de suivi post-thérapeutique.

Dans cette étude, le traitement de 6 mois a été mieux toléré que le traitement d'un an dans l'étude pivot ; ceci est démontré par les diminutions du nombre d'arrêts de traitement de 5 % vs 14 %, et par les réductions de dose, 18 % vs 49 %, respectivement.

Dans une étude non comparative, 235 patients de génotype 1 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/mL) ont reçu peginterféron alfa-2b, 1,5 microgrammes/kg, en sous-cutané, une fois par semaine en association avec la ribavirine adaptée au poids. Le taux global de réponse prolongée après traitement de 24 semaines a été de 50 %. 41 % des sujets (97/235) ont eu des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables aux 4^{ème} et 24^{ème} semaines de traitement. Dans ce sous-groupe, le taux de réponse virologique prolongée a été de 92 % (89/97). Le pourcentage important

de réponse virologique prolongée obtenu dans ce sous-groupe de patients a été mis en évidence lors d'une analyse intermédiaire (n = 49) et confirmé de façon prospective (n = 48).

Des données historiques limitées montrent qu'un traitement de 48 semaines peut être associé à un taux plus élevé de réponse prolongée (11/11) et à un moindre risque de rechute (0/11 par comparaison à 7/96 suite à un traitement de 24 semaines).

Une large étude randomisée a comparé la tolérance et l'efficacité d'un traitement de 48 semaines par peginterféron alfa-2b/ribavirine administré selon deux schémas thérapeutiques [peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg et 1 µg/kg en sous-cutané une fois par semaine dans les deux cas en association à la ribavirine 800 à 1 400 mg par jour par voie orale (en deux prises)] et par peginterféron alfa-2a 180 µg en sous-cutané une fois par semaine en association à la ribavirine 1 000 à 1 200 mg par jour par voie orale (en deux prises) chez 3 070 adultes naïfs de tout traitement présentant une hépatite C chronique de génotype 1. La réponse au traitement était évaluée par la Réponse Virologique Prolongée (RVP), définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (voir **Tableau 9**).

Tableau 9 Réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement, réponse à la fin du traitement, taux de rechute* et réponse virologique prolongée (RVP)

Groupe de traitement	% (nombre) de patients		
	peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirine	peginterféron alfa-2b 1 µg/kg + ribavirine	peginterféron alfa-2a 180 µg + ribavirine
ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Réponse à la fin du traitement *	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Rechute*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVP*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
Groupe de traitement	% (nombre) de patients		
RVP chez les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* Dosage de l'ARN-VHC par PCR, avec une limite inférieure de quantification de 27 UI/mL

L'absence de réponse virologique précoce à la 12^{ème} semaine de traitement (ARN-VHC détectable avec une diminution < 2 log₁₀ par rapport à l'inclusion) était un critère d'arrêt de traitement.

Les taux de réponse virologique prolongée étaient similaires dans les trois groupes de traitement. Chez les patients d'origine Afro-Américaine (ce qui est un facteur prédictif reconnu de mauvaise éradication virale), un meilleur taux de réponse virologique prolongée a été observé avec le traitement combiné par peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirine par rapport à la dose de 1 µg/kg de peginterféron alfa-2b. À la dose de 1,5 µg/kg de peginterféron alfa-2b et ribavirine, les taux de réponse virologique prolongée étaient inférieurs chez les patients avec une cirrhose, chez les patients avec des taux normaux d'ALAT, chez les patients avec une charge virale à l'inclusion > 600 000 UI/mL et chez les patients de plus de 40 ans. Les Caucasiens avaient un taux de réponse virologique prolongée supérieur aux Afro-Américains. Parmi les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement, le taux de rechute était de 24 %.

Prédictibilité de la réponse virologique prolongée chez les patients naïfs

La réponse virologique à la 12^{ème} semaine est définie comme une diminution d'au moins 2 log de la charge virale ou un niveau indétectable d'ARN-VHC. La réponse virologique à la 4^{ème} semaine est définie comme une diminution d'au moins 1 log de la charge virale ou un niveau indétectable

d'ARN-VHC. Les réponses à la 4^{ème} semaine de traitement et à la 12^{ème} semaine de traitement se sont avérées être des facteurs prédictifs de réponse prolongée (**Tableau 10**).

Tableau 10 Valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement combiné par peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirine 800-1 400 mg						
	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine de traitement	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive négative	Réponse de traitement	Réponse prolongée	Valeur prédictive positive
Génotype 1*						
À la 4^{ème} semaine*** (n = 950)						
ARN-VHC négatif	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
À la 12^{ème} semaine*** (n = 915)						
ARN-VHC négatif	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Génotype 2, 3**						
À la 12^{ème} semaine (n = 215)						
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Pour les patients de génotype 1, le traitement est de 48 semaines.

** Pour les patients de génotype 2 et 3, le traitement est de 24 semaines.

*** Les résultats présentés le sont pour un temps donné. Un patient peut être manquant ou avoir eu un résultat différent pour la 4^{ème} ou la 12^{ème} semaine.

† Les critères suivants ont été utilisés dans le protocole : si l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est positif et diminué de < 2 log₁₀ par rapport à l'inclusion, les patients doivent arrêter le traitement. Si l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est positif et diminué de ≥ 2 log₁₀ par rapport à l'inclusion, alors il faut réévaluer l'ARN-VHC à la 24^{ème} semaine et, s'il est positif, les patients doivent arrêter le traitement.

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le **Tableau 11** 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 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.

Tableau 11 : 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						
	Etude 1¹			Etude 2²		
	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 ^a	Ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d + peginterféron alfa-2b (100 ou 150µg/semaine)	Ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d + Interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine)	Valeur p ^b
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.

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

²Laguno 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.

Patients préalablement traités

Retraitement par peginterféron alfa-2b en association avec la ribavirine des patients en situation d'échec à un précédent traitement (patients rechuteurs et non répondeurs) :

Dans une étude non comparative, 2 293 patients avec une fibrose modérée à sévère en échec à un précédent traitement par un interféron alpha en association avec la ribavirine ont été retraités par peginterféron alfa-2b, 1,5 microgramme/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine, en association avec la ribavirine adaptée au poids. Un échec à un précédent traitement a été défini comme une rechute ou une non-réponse (ARN-VHC positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement).

Les patients ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement ont poursuivi leur traitement pendant 48 semaines et ont été suivis pendant 24 semaines après la fin de leur traitement. La réponse à la 12^{ème} semaine a été définie comme un niveau indétectable d'ARN-VHC après 12 semaines de traitement. La réponse virologique prolongée (RVP) est définie comme un niveau d'ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (**Tableau 12**).

Tableau 12 Taux de réponse virologique prolongée (RVP) lors d'un retraitement après échecs à un précédent traitement					
	Patients avec un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12 ^{ème} semaine de traitement et RVP après retraitement				
	interféron alpha/ribavirine		peginterféron alpha/ribavirine		Population totale *
	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	RVP % (n/N) IC 99 %
Tous les sujets	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5 ; 23,9
Réponse précédente					
Rechute	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 32,8 ; 42,6
Génotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Génotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2 ; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2 ; 15,9
Génotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7 ; 12,1
Génotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Génotype					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
Score de fibrose METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5

Charge virale initiale					
Forte charge virale (> 600 000 UI/mL)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1 ; 19,1
Faible charge virale (≤ 600 000 UI/mL)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR : Non-répondeur défini par un taux d'ARN-VHC sérique/plasmatique positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement. L'ARN-VHC plasmatique a été mesuré par un laboratoire central utilisant une méthode quantitative non commercialisée par Polymerase Chain Reaction.

* La population en intention de traiter inclut 7 patients pour lesquels il ne pouvait être confirmé un précédent traitement d'au moins 12 semaines.

Globalement, approximativement 36 % (821/2 286) des patients avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables à la 12^{ème} semaine de traitement, taux mesurés en utilisant une méthode non commercialisée (limite de détection : 125 UI/mL). Dans ce sous-groupe, une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 56 % des patients (463/823). Chez les patients en situation d'échec à un traitement précédent par un interféron non pégylé ou par un interféron pégylé et ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement, les taux de réponse prolongée étaient de 59 % et 50 %, respectivement. Parmi les 480 patients ayant une diminution > 2 log de la charge virale mais un niveau détectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine, au total 188 patients ont continué leur traitement. Chez ces patients, la RVP était de 12 %.

La probabilité de réponse à la 12^{ème} semaine lors d'un retraitement a été plus faible chez les patients non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha pégylé/ribavirine par rapport à celle des non-répondeurs à un précédent traitement par interféron non pégylé/ribavirine (12,4 % vs 28,6 %). Cependant, en cas de réponse à la 12^{ème} semaine, il existait peu de différence dans les taux de RVP indépendamment du traitement précédent ou de la réponse précédente.

Retraitement des patients rechuteurs à un traitement par ribavirine en association avec 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 était 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 (pegylé 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.

Population pédiatrique

Efficacité et sécurité clinique

Ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans une étude multicentrique et ont été traités par ribavirine 15 mg/kg par jour et interféron pégylé alfa-2b 60 µg/m² une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont reçu le traitement dont 52 % de filles, 89 % de Caucasiens, 67 % de VHC de génotype 1 et 63 % de < 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association de ribavirine de d'interféron pégylé alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8). Les résultats de l'étude sont résumés dans le **Tableau 13**.

Tableau 13 Taux de réponse virologique prolongée (n ^{a,b} (%)) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement– Tous sujets n = 107		
	24 semaines	48 semaines
Tous génotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Génotype 1	-	38/72 (53 %)
Génotype 2	14/15 (93 %)	-
Génotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Génotype 4	-	4/5 (80 %)

a : la réponse au traitement était définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement, limite inférieure de détection = 125 UI/mL.

b : n = nombre de répondeurs/nombre de sujets présentant le génotype déterminé et la durée de traitement déterminée.

c : les patients présentant un génotype 3 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 24 semaines tandis que ceux présentant un génotype 3 avec une charge virale élevée (≥ 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 48 semaines.

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 ribavirine 15 mg/kg par jour et interféron alfa-2b 3 MUI/m² 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 minime à modérée. Dans les deux essais multicentriques les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux essais multicentriques chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de l'association de ribavirine et de l'interféron alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 14**.

Tableau 14 Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Ribavirine 15 mg/kg/jour + interféron alfa-2b 3 MUI/m² 3 fois par semaine

Réponse tous génotypes confondus ^a (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

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 semaine après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 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^{ème} 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 chronique C par l'interféron alfa-2b non pegylé et 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 chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité de survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lors d'une étude croisée de la ribavirine en dose unique chez des sujets sains, les formulations de la gélule et de la solution buvable se sont révélées bioéquivalentes.

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_{0-t} 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_s . 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_{12h} 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

D'après les données publiées, 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). L' ASC_{if} moyenne était trois fois plus élevée chez les sujets ayant une clairance de la créatinine entre 10 et 30 mL/min par rapport aux sujets témoins. Chez les sujets ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min, l' ASC_{if} était deux fois plus élevée par rapport aux sujets témoins. 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.

Population pédiatrique

Ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b

Les propriétés pharmacocinétiques en doses multiples de la ribavirine et du peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant une hépatite C chronique ont été évaluées au cours d'une étude clinique. Chez les enfants et les adolescents recevant une dose de peginterféron alfa-2b ajustée en fonction de la surface corporelle à 60 µg/m²/semaine, la transformation logarithmique de l'estimation de l'exposition entre les prises est de 58 % (IC 90 % : 141 – 177 %) supérieure à celle observée chez l'adulte recevant 1,5 µg/kg/semaine. La pharmacocinétique de la ribavirine (rapportée à la dose) dans cette étude était similaire à celle rapportée dans une étude précédente avec la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents et chez les adultes.

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 15**. Les propriétés pharmacocinétiques de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Interféron alfa-2b 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente L/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/mL) pour la ribavirine ; ASC₀₋₂₄ (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^{ème} au 63^{ème} 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 la 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 létal 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 de la gélule

Hydrogénophosphate de calcium
Croscarmellose sodique
Povidone
Stéarate de magnésium.

Parois de la gélule

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

Encre de la gélule

Shellac
Dioxyde de titane (E171)
Carmin d'indigo

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Ribavirine Teva sont conditionnées dans des plaquettes thermoformées de chlorure de polyvinyle (PVC)/polyéthylène (PE)/ chlorure de polyvinylidène (PVdC) - plaquettes thermoformées en aluminium.

Boîtes de 84, 112, 140 ou 168 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA HaarlemPays Bas

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

EU/1/09/509/001 – 84 gélules
EU/1/09/509/002 – 112 gélules
EU/1/09/509/003 – 140 gélules
EU/1/09/509/004 – 168 gélules

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

Date de première autorisation : 31 mars 2009
Date du dernier renouvellement : 16 janvier 2014

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 (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
H-4042 Debrecen
Hongrie

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park, Eastbourne,
East Sussex, BN22 9AG
Royaume-Uni

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Pharma SLU
C/C, n° 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Emballage extérieur de 84, 112, 140, 168 gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine Teva 200 mg, gélule
ribavirine

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

Chaque gélule contient 200 mg de ribavirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 gélules
112 gélules
140 gélules
168 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

Tenir hors de la vue et de la portée 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 30 °C.

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

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA HaarlemPays Bas

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

EU/1/09/509/001 (84 gélules)
EU/1/09/509/002 (112 gélules)
EU/1/09/509/003 (140 gélules)
EU/1/09/509/004 (168 gélules)

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 Teva 200 mg, gélule

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine Teva 200 mg, gélule
ribavirine

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

Teva B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ribavirine Teva 200 mg gélules Ribavirine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Ribavirine Teva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ribavirine Teva
3. Comment utiliser Ribavirine Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ribavirine Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ribavirine Teva et dans quel cas est-il utilisé

Ribavirine Teva contient un principe actif : la ribavirine. Ce médicament stoppe la multiplication du virus de l'hépatite C. Ribavirine Teva ne doit pas être utilisé seul.

Selon le génotype du virus de l'hépatite C par lequel vous êtes infecté, votre médecin peut choisir de vous traiter par une association de ce médicament avec d'autres médicaments. Il peut y avoir d'autres limitations au traitement si vous avez été ou non traité préalablement pour l'hépatite C chronique. Votre médecin vous recommandera le meilleur traitement.

L'association de Ribavirine Teva avec d'autres médicaments est utilisée pour traiter les patients adultes atteints d'hépatite C chronique (HCC).

Ribavirine Teva peut être utilisé chez les patients pédiatriques (enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents) non préalablement traités et en l'absence de maladie hépatique sévère.

Pour la population pédiatrique (enfants et adolescents) pesant moins de 47 kg, une forme solution buvable est disponible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, ou à votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ribavirine Teva

Ne prenez jamais Ribavirine Teva

Ne prenez jamais Ribavirine Teva, si l'une des situations ci-dessous vous concerne ou concerne l'enfant dont vous vous occupez.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ribavirine Teva si vous :

- êtes **allergique** à la ribavirine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- êtes **enceinte** ou envisagez une grossesse (Voir la rubrique « Grossesse et allaitement »),

- **allaitez**,
- avez eu un problème **cardiaque** grave au cours des 6 derniers mois,
- avez eu une **affection sanguine**, comme l'anémie (faible nombre de cellules sanguines), la thalassémie ou l'anémie falciforme.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Ne prenez jamais » de la notice des autres médicaments utilisés en association avec ce médicament.

Avertissements et précautions

Plusieurs effets indésirables graves sont liés au traitement de la ribavirine en association avec du (peg)interféron alfa. Ceux-ci incluent :

- Des effets psychiatriques et des effets sur le système nerveux central (tels que dépression, idées suicidaires, tentative de suicide et comportement agressif, etc.). Assurez-vous d'avoir accès à des soins d'urgence si vous vous apercevez que vous devenez déprimé ou avez des pensées suicidaires ou des modifications de votre comportement. Vous pourriez envisager de demander à un membre de votre famille ou un ami proche de vous aider à être attentif aux signes de dépression ou de changements de votre comportement
- Des troubles oculaires sévères
- Des affections dentaires et parodontales : des troubles dentaires ou gingivaux ont été rapportés chez des patients recevant la ribavirine en association avec le (peg)interféron alfa-2b. Vous devez vous brosser les dents soigneusement deux fois par jour et avoir des examens dentaires réguliers. De plus, certains patients peuvent avoir des vomissements. Si cela se produit, assurez-vous de vous rincer ensuite soigneusement la bouche
- Une incapacité à atteindre sa pleine taille adulte peut survenir chez certains enfants et adolescents
- Une augmentation d'une hormone de la thyroïde (TSH) chez les enfants et les adolescents

Population pédiatrique

Si vous vous occupez d'un enfant et que votre médecin décide de ne pas différer le traitement en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b à l'âge adulte, il est important de comprendre que ce traitement en association entraîne une inhibition de la croissance qui peut être irréversible chez certains patients.

De plus, les effets suivants sont survenus chez des patients prenant Ribavirine Teva :

Hémolyse : Ribavirine Teva peut provoquer une chute des globules rouges conduisant à une anémie qui pourrait entraîner une défaillance de votre fonction cardiaque ou aggraver les symptômes de votre maladie cardiaque.

Pancytopenie : Ribavirine Teva peut provoquer une diminution du nombre de vos plaquettes, de vos globules rouges et blancs sanguins lorsqu'il est co-administré avec le peginterféron.

Des **analyses de sang** seront effectuées 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 gélules que vous ou l'enfant dont vous vous occupez prenez, prescrire une présentation différente de ce médicament et/ou changer la durée du traitement.
- Si vous avez ou développez des problèmes rénaux ou hépatiques sévères, ce traitement sera arrêté.

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

Adressez-vous à votre médecin si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- Etes une femme **en âge d'avoir des enfants** (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »).

- Etes un **homme** et si votre partenaire féminine est en âge d'avoir des enfants (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »).
- Avez un antécédent **cardiaque** ou avez une maladie cardiaque.
- Avez un autre problème de **foie** en plus de votre infection par l'hépatite C.
- Avez des problèmes **rénaux**.
- Avez le **VIH** (virus de l'immunodéficience humaine) ou avez déjà eu d'autres problèmes du système immunitaire.

Veillez vous reporter à la notice du (peg)interféron alfa pour des informations plus détaillées sur ces problèmes de sécurité.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Avertissements et précautions » de la notice des autres médicaments utilisés en association avec Ribavirine Teva avant de commencer votre traitement combiné.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Si l'enfant pèse moins de 47 kg ou est incapable d'avaler les gélules, une solution buvable de ribavirine est disponible.

Autres médicaments et Ribavirine Teva

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou l'enfant dont vous vous occupez, prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre :

- de l'azathioprine, un médicament qui bloque votre système immunitaire ; utiliser ce médicament en association avec de la ribavirine pourrait vous exposer à un risque accru de développer des troubles sanguins graves.
- des médicaments anti-VIH [inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (**INTI**) et/ou un traitement par association d'antirétroviraux (**cART**)] :
 - o La prise de ce médicament en association avec un interféron alpha et un médicament 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).
 - o Concernant la **zidovudine** ou la **stavudine**, il est possible que ce médicament 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 Teva doit ou non être modifié. De plus, les patients traités par la **zidovudine** et la **ribavirine** en association **avec des interférons alpha** peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie. (faible nombre de cellules sanguines rouges). Par conséquent, l'utilisation de zidovudine et de ribavirine en association avec des interférons alpha n'est pas recommandée.
 - o En raison 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.
 - o Les patients co-infectés présentant une insuffisance hépatique avancée recevant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent présenter un risque augmenté d'aggravation de l'insuffisance hépatique. L'ajout d'un traitement par interféron alpha seul ou en association à la ribavirine peut augmenter le risque chez ces patients.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Autres médicaments » de la notice des autres médicaments utilisés en association avec Ribavirine Teva avant de commencer votre traitement en association avec ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre ce médicament. Ce médicament 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 faire un test de grossesse avant de débiter le traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Les résultats doivent être négatifs pour pouvoir débiter puis continuer le traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- **Homme**

Vous ne devez pas avoir de rapports sexuels avec une femme enceinte **sans utiliser de préservatif**. L'utilisation d'un préservatif permet de diminuer l'exposition à la ribavirine de votre partenaire. Si votre partenaire féminine 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 toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin (voir la rubrique « Ne prenez jamais Ribavirine »).

Si vous êtes une femme qui **allaite**, vous ne devez pas prendre ce médicament. Interrompez l'allaitement avant de commencer la prise de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'affecte pas votre capacité à conduire ou à utiliser des machines ; cependant, les autres médicaments utilisés en association avec Ribavirine Teva peuvent avoir un effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Il est donc déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous vous sentez fatigué, somnolent ou confus suite à la prise de ce traitement.

Ribavirine Teva contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Ribavirine Teva

Informations générales concernant la prise de ce médicament :

Prenez toujours ce médicament comme votre médecin vous l'a indiqué. Vous devez demander à votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

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

Adultes

La dose et la durée de traitement recommandées pour Ribavirine Teva dépendent du poids du patient et des médicaments utilisés en association.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La posologie chez les enfants âgés de plus de 3 ans et les adolescents dépend du poids du patient et des médicaments utilisés en association. La dose recommandée de Ribavirine Teva utilisée en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b est présentée dans le tableau ci-dessous.

Dose de Ribavirine Teva basée sur le poids, lors de l'utilisation en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants âgés de plus de 3 ans et les adolescents		
Si l'enfant/adolescent pèse (kg)	Dose quotidienne habituelle de Ribavirine Teva	Nombre de gélules de 200 mg
47-49	600 mg	1 gélule le matin et 2 gélules le soir
50-65	800 mg	2 gélules le matin et 2 gélules le soir
> 65	Voir la dose adulte	

Prenez la dose prescrite par voie orale avec un peu d'eau et pendant votre repas. Ne pas mâcher les gélules. Pour les enfants et adolescents ne pouvant pas avaler les gélules, une solution buvable de ribavirine est disponible.

Rappel : ce médicament ne doit être utilisé qu'en association avec d'autres médicaments 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 des autres médicaments utilisés en association avec Ribavirine Teva.

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

Prévenez votre médecin ou pharmacien dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Ribavirine Teva

Prenez/administrez la dose oubliée dès que possible au cours de la même journée. Si un jour entier de traitement a été omis, demandez l'avis de votre médecin. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Veuillez lire la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels » de la Notice des autres médicaments utilisés en association avec Ribavirine Teva.

Comme tous les médicaments, ce médicament utilisé en association avec d'autres médicaments peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une attention particulière en cas d'apparition.

Consultez votre médecin immédiatement si vous remarquez que l'un des effets indésirables suivants apparaît pendant le traitement combiné avec d'autres médicaments :

- douleur à la poitrine ou toux persistante ; changements dans la façon dont bat votre cœur ; évanouissement ;
- confusion, sensation de déprime, idées suicidaires ou comportement agressif, tentative de suicide, pensées d'atteinte à la vie d'autrui ;
- sensations 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 ; douleurs 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.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'association de ce médicament et un médicament à base d'interféron alpha chez les **adultes** :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- 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, perte de cheveux, démangeaisons, douleur musculaire, muscles endoloris, douleur aux articulations et aux muscles, éruption cutanée.

Effets indésirables fréquemment rapportés (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- 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'œil, œil 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, 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 (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- 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 (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- 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 (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- suicide,
- accident vasculaire cérébral.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- 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],
- changement de couleur de la langue.

Effets secondaires chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'association de ce médicament et d'un médicament à base d'interféron alfa-2b **chez les enfants et les adolescents**.

Effets indésirables très fréquemment rapportés (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- 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, démangeaisons, douleur musculaire, muscles endoloris, douleur aux articulations et aux muscles, éruption cutanée.

Effets indésirables fréquemment rapportés (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- 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, œil sec ou larmoyant, infection de l’oreille, irritation ou douleur ou infection de l’œil, 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, éternuements, aphtes dans la bouche, langue douloureuse, nez bouché ou qui coule, maux de gorge, douleur dentaire, abcès dentaire, troubles des dents, vertige (sensation de tournis), faiblesse,
- douleur à la poitrine, bouffées de chaleur, palpitations (cœur 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, 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 (peut toucher jusqu’à 1 personne sur 100) :

- 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.

La tentative de se faire soi-même du mal a aussi été rapportée chez les adultes, les enfants et les adolescents.

Ce médicament en association avec un médicament à base d’interféron alpha peut aussi causer :

- anémie aplasique, anémie arégénérative (situation durant laquelle l’organisme arrête ou réduit la production des globules rouges) ; ce qui entraîne des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure 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 bulles sur la muqueuse de la bouche, du nez, des yeux et d’autres muqueuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens

Johnson), nécrolyse épidermique toxique (formation d'ampoules et décollement de la couche supérieure de la peau).

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

- pensées anormales, perceptions auditives ou visuelles imaginaires, état mental altéré, désorientation,
- œdème de Quincke (gonflement des mains, pieds, chevilles, visage, lèvre, bouche ou gorge qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer),
- syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (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).

Ce médicament 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 effets secondaires.

Si vous êtes un **adulte co-infecté VHC-VIH et que vous recevez un traitement contre le VIH**, l'ajout de ce médicament et peginterféron alfa peut augmenter votre risque d'altération de la fonction hépatique par un traitement associant des anti-rétroviraux (cART) et augmenter votre risque d'acidose lactique, d'atteinte hépatique et d'apparition d'anomalies sanguines (réduction du nombre de cellules sanguines rouges qui transportent l'oxygène, de certaines cellules blanches qui luttent contre les infections et de cellules sanguines de la coagulation appelées plaquettes) (INTI).

Chez des patients co-infectés VHC-VIH recevant un traitement associant des antirétroviraux, les effets indésirables suivants sont survenus avec l'association de ribavirine et peginterféron alfa-2b (effets indésirables non listés ci-dessus chez des patients adultes) :

- 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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous

pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ribavirine Teva

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez un changement dans l'apparence des gélules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Ribavirine Teva

La substance active est la ribavirine à 200 mg.

Les autres composants sont hydrogénophosphate de calcium, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium. Les parois de la gélule contiennent du dioxyde de titane (E171) et de la gélatine. Le marquage de la gélule contient du shellac, du dioxyde de titane (E171) et du carmin d'indigo.

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

Ribavirine Teva est une gélule blanche, opaque, et imprimée à l'encre bleue.

Ribavirine Teva est disponible sous différentes présentations contenant 84, 112, 140 ou 168 gélules à avaler.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Votre médecin vous prescrira la présentation la plus adaptée.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays Bas

Fabricant

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
Debrecen H-4042
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays Bas

Teva Pharma SLU
C/C, n° 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.