

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rebetol 200 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de ribavirine.

### Excipients à effet notoire

Chaque gélule contient 40 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Blanches, opaques et imprimées à l'encre bleue.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Rebetol 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).

Rebetol 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

Rebetol doit être utilisé en association comme indiqué dans la rubrique 4.1.

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

Les gélules de Rebetol 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 Rebetol dépendent du poids du patient et du médicament utilisé en association. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol.

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.

### Population pédiatrique

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, veuillez-vous reporter au RCP de Rebetol 40 mg/mL solution buvable.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose de Rebetol 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 Rebetol, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de dose de Rebetol présentées dans le **Tableau 1**.

Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de Rebetol	Nombre de gélules à 200 mg
47 - 49	600 mg	3 gélules <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 gélules <sup>b</sup>
> 65	Se reporter aux recommandations de doses chez les adultes	

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

<sup>b</sup> : 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 Rebetol dépend de la posologie initiale de Rebetol celle-ci dépendant du médicament utilisé en association avec Rebetol.

Si un patient a un effet indésirable grave susceptible d'être lié au Rebetol, la dose de Rebetol 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.

Paramètres biologiques	Réduire la dose* de Rebetol si :	Arrêter Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol 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 la dose de Rebetol 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 Rebetol est de 200 mg par jour. Les patients dont la dose de Rebetol 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 Rebetol, veuillez-vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de modification de dose ou d'arrêt de Rebetol, 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'hémoglobines 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.

Paramètres biologiques	Arrêter Rebetol 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 ( $\geq 65$ ans)

L'âge ne semble pas avoir un effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de Rebetol. Cependant, de même que chez les patients plus jeunes, la fonction rénale doit être évaluée avant l'administration de Rebetol (voir rubrique 5.2).

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

Rebetol peut être utilisé en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b (voir rubrique 4.4). Le choix de la forme de Rebetol 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 Rebetol pour d'autres recommandations sur la posologie en co-administration.

#### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de Rebetol 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 Rebetol. 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 Rebetol. 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.

Clairance de la créatinine	Dose de Rebetol/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 Rebetol 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 Rebetol.

### Mode d'administration

Rebetol doit être administré 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, Rebetol ne sera initié que si le résultat du test de grossesse, effectué juste avant le début du traitement, est négatif.
- Allaitement.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois (voir rubrique 4.4).
- Hémoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).

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

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

Rebetol doit être utilisé 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 de Rebetol 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'hémoglobininémie à < 10 g/dL a été observée chez 14 % des adultes et 7 % des enfants et adolescents traités avec Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b dans les études cliniques. Bien que Rebetol n'exerce pas d'effets cardio-vasculaires directs, l'anémie associée à Rebetol peut se traduire par une altération de la fonction cardiaque ou une exacerbation des symptômes de la maladie coronarienne, ou les deux. Ainsi, Rebetol doit être administré avec précaution chez les patients atteints de maladie cardiaque préexistante (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 les adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

#### Risque tératogène

Avant l'initiation du traitement par Rebetol, le médecin doit informer de manière exhaustive les patients hommes et femmes, sur le risque tératogène de Rebetol, 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 Rebetol (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, Rebetol doit être immédiatement interrompu 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 Rebetol pour les recommandations sur la modification de dose ou l'arrêt du traitement.

#### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du Rebetol 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 Rebetol. 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 Rebetol 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 Rebetol 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 concomitante 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 Rebetol, 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 co-infectés 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 Rebetol 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, thrombocytopénie et anémie) par rapport aux patients mono-infectés par le VHC. Bien que la majorité d'entre eux puisse être contrôlée 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 Rebetol et zidovudine présentent un risque augmenté de développer une anémie ; par conséquent, l'administration concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### *Patients avec un faible taux de CD4*

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

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 avec Rebetol.

## 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 Rebetol sont :

- Hémoglobine      Adultes :  $\geq 12$  g/dL (femmes) ;  $\geq 13$  g/dL (hommes)  
                          Enfants et adolescents :  $\geq 11$  g/dL (filles) ;  $\geq 12$  g/dL (garçons)

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). Pour la périodicité des tests de grossesse, voir rubrique 4.6.

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

#### Lactose

Chaque gélule de Rebetol contient 40 mg de lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

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

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

Les études d'interaction 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 Rebetol. Rebetol n'inhibe pas les enzymes de type cytochrome P450. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur de Rebetol sur les enzymes hépatiques. Par conséquent, le risque d'interactions sur l'enzyme P450 est faible.

Rebetol, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation d'interférons alpha pégylés et de Rebetol en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de Rebetol 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 Rebetol et d'autres médicaments, à l'exception de peginterféron alfa-2b, interféron alfa-2b et des antiacides.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre Rebetol et peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

#### *Antiacide*

La biodisponibilité de 600 mg de Rebetol 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 Rebetol 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, Rebetol 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 ex. didanosine ou abacavir). La co-administration de Rebetol 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 Rebetol a été rapportée lors de l'administration de zidovudine comme traitement antirétroviral du VIH bien que le mécanisme exact reste non élucidé. L'utilisation concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'anémie (voir rubrique 4.4). Dans le cas d'un traitement antirétroviral (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 ribavirine.

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

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

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

###### *Patientes*

Rebetol est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.3 et 5.3). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes (voir rubrique 5.3). Le traitement par Rebetol ne doit être instauré qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les neuf mois qui suivent son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les neuf mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie du risque tératogène significatif de Rebetol 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 Rebetol (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.3). Rebetol s'accumule au niveau intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. On ignore si Rebetol présente dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques sur l'embryon/fœtus humain. Bien que le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de père exposé au Rebetol, n'ait pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier, les hommes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Rebetol et pendant les six mois qui suivent 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 l'exposition de leur partenaire au Rebetol.

##### Grossesse

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

##### Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de Rebetol 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, Rebetol a des effets réversibles sur la spermatogenèse (voir rubrique 5.3).
- Effet tératogène : un effet tératogène et/ou embryotoxique marqué de Rebetol 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 : Rebetol est génotoxique (voir rubrique 5.3).

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

Rebetol 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 Rebetol est principalement marqué par un risque d'anémie hémolytique qui survient dans les premières semaines de traitement. L'anémie hémolytique liée au traitement par Rebetol 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 liées 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 Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron-2b.

### Utilisation de la ribavirine en association avec des antiviraux à action directe (AAD)

Sur la base de l'évaluation des données de sécurité issues d'études cliniques menées chez des adultes recevant des AAD en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents identifiés comme étant associés à la ribavirine étaient l'anémie, nausée, vomissement, asthénie, fatigue, insomnie, toux, dyspnée, prurit et rash. À l'exception de l'anémie, la majorité de ces effets indésirables n'étaient pas graves et se sont résolus sans interruption du traitement.

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

### *Adultes*

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

La sécurité de Rebetol en gélules 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 Rebetol en association avec interféron alfa-2b, deux études sur Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b.

Les patients qui sont traités avec interféron alfa-2b et Rebetol 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 répertoriés 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 un traitement par interféron mais ayant été rapportés dans le cadre d'un traitement de l'hépatite C (en association avec Rebetol) sont également répertoriés 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 attribuées à une monothérapie par interférons. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 5</b> Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire, bronchite, Herpès Simplex, sinusite, otite moyenne, rhinite, infection du tractus urinaire
Peu fréquent :	Infection du tractus respiratoire inférieur
Rare :	Pneumonie*
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)</b>	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
Très rare :	Anémie aplasique*
Fréquence indéterminée :	Erythroblastopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent :	Hypersensibilité au produit
Rare :	Sarcoïdose*, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée)
Fréquence indéterminée :	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus érythémateux systémique, vascularite, réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent :	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	Diabète, hypertriglycémie*
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent :	Dépression, anxiété, instabilité émotionnelle, insomnie
Fréquent :	Idées suicidaires, psychoses, comportement agressif, confusion, agitation, colère, altération de l'humeur, comportement anormal, nervosité, troubles du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent :	Tentative de suicide, attaque de panique, hallucination
Rare :	Trouble bipolaire*
Très rare :	Suicide*
Fréquence indéterminée :	Idées d'homicide*, manie*, altération de l'état mental

<b>Tableau 5</b> Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements, bouche sèche, concentration altérée
Fréquent :	Amnésie, trouble de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, paresthésie, dysphonie, perte du goût, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertonie, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent :	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare :	Crises d'épilepsie (convulsions)*
Très rare :	Hémorragie cérébro-vasculaire*, ischémie cérébro-vasculaire*, encéphalopathie*, polyneuropathie*
Fréquence indéterminée :	Paralysie faciale, mononeuropathies
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	Troubles visuels, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, sécheresse oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes*, rétinopathies (incluant œdème maculaire)*, occlusion de l'artère rétinienne*, occlusion de la veine rétinienne*, névrite optique*, œdème de la papille*, perte de l'acuité visuelle ou du champ visuel*, exsudats rétiens
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent :	Vertiges, perte/altération de l'audition, acouphènes, otalgie
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Palpitation, tachycardie
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
Rare :	Cardiomyopathie, arythmie*
Très rare :	Ischémie cardiaque*
Fréquence indéterminée :	Epanchement péricardique*, péricardite*
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare :	Vascularite
Très rare :	Ischémie périphérique*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent :	Dyspnée, toux
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires*, pneumopathie*, pneumopathie interstitielle*
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale
Fréquent :	Stomatite ulcéreuse, stomatite, ulcération de la bouche, colite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien*, glossite, chéilite, distension abdominale, saignement gingival, gingivite, selles moles, troubles dentaires, constipation, flatulence
Peu fréquent :	Pancréatite, douleur orale
Rare :	Colite ischémique
Très rare :	Rectocolite hémorragique*
Fréquence indéterminée :	Trouble parodontique, trouble dentaire, pigmentation de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	Hépatomégalie, jaunisse, hyperbilirubinémie*
Très rare :	Hépatotoxicité (y compris fatale)*

<b>Tableau 5</b> Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent :	Alopécie, prurit, peau sèche, rash
Fréquent :	Psoriasis, psoriasis aggravé, eczéma, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, rash érythémateux, sueurs nocturnes, hyperhidrose, dermatite, acné, furoncle, érythème, urticaire, affections cutanées, contusion, sudation augmentée, texture anormale des cheveux, troubles de l'ongle*
Rare :	Sarcoïdose cutanée
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*, érythème multiforme*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Peu fréquent :	Douleur osseuse, faiblesse musculaire
Rare :	Rhabdomyolyse*, myosite*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent :	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare :	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale*
Très rare :	Syndrome néphrotique*
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée, douleur mammaire, troubles ovariens, troubles vaginaux. <u>Homme</u> : impuissance, prostatite, dysfonctionnement érectile. Trouble sexuel (non spécifié)*
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	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
<b>Investigations</b>	
Très fréquent :	Perte de poids
Fréquent :	Souffle cardiaque

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

#### Description de certains effets indésirables

Une diminution de l'hémoglobininémie de  $> 4$  g/dL a été observée chez 30 % des patients traités par Rebetol et peginterféron alfa-2b et chez 37 % des patients traités par Rebetol et interféron alfa-2b. L'hémoglobininémie a chuté en dessous de 10 g/dL chez au plus 14 % des patients adultes et 7 % des enfants et adolescents traités par Rebetol 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 Rebetol en association avec 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 Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou 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 Rebetol 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 Rebetol pour leur co-infection VHC (voir rubrique 4.4).

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

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

#### *Baisse des lymphocytes CD4*

Le traitement par Rebetol en association avec 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 Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b n'a pas eu d'impact négatif sur le contrôle de la charge virale VIH pendant le traitement ou la période de suivi. Les données de tolérance (N = 25) disponibles chez les patients co-infectés ayant un taux de cellules CD4+ < 200/μL sont limitées (voir rubrique 4.4).

Veillez vous 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 Rebetol en association avec d'autres médicaments.

#### Population pédiatrique

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

Dans une étude clinique portant sur 107 enfants et adolescents (âgés de 3 à 17 ans) traités par peginterféron alfa-2b en association avec Rebetol, 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. Pendant le traitement combiné par interféron pégylé alfa-2b et Rebetol, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille chez certains patients (voir rubrique 4.4). La perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient très fréquentes au cours du traitement (entre le début et la fin du traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient de 15 percentiles et de 8 percentiles respectivement) et la vitesse de croissance était inhibée (<3<sup>ème</sup> percentile chez 70 % des patients).

A la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance <3<sup>ème</sup> percentile). Quarante-vingt-quatorze enfants sur 107 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme sur 5 ans. Les effets sur la croissance ont été moindres chez les enfants traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de la taille relative à l'âge ont diminué de 1,3 et 9,0 percentiles, parmi les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, 24 % des enfants (11/46) traités pendant 24 semaines et 40 % des enfants (19/48) traités pendant 48 semaines ont eu une diminution > 15 percentiles de la taille relative à l'âge, par comparaison aux percentiles de base avant traitement. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, une diminution supérieure à 30 percentiles de la taille relative à l'âge a été observée chez 11 % des enfants (5/46) traités pendant 24 semaines et chez 13 % des enfants (6/48) traités pendant 48 semaines. Pour le poids, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles du poids relatif à l'âge ont diminué de 1,3 et 5,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Pour l'IMC, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de l'IMC relatif à l'âge, ont diminué de 1,8 et 7,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. La diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubères. La diminution de la taille, du poids et du Z-score d'IMC observée pendant la phase de traitement comparée à une population normative n'a pas totalement été récupérée à la fin de la période de suivi à long terme chez les enfants traités pendant 48 semaines (voir rubrique 4.4).

Dans la phase de traitement de cette étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80 %), les céphalées (62 %), la neutropénie (33 %), la fatigue (30 %), l'anorexie (29 %) et l'érythème au point d'injection (29 %). Seul 1 sujet a arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (thrombocytopenie). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7 % (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1 %), douleur aux extrémités (1 %), céphalées (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 l'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 Rebetol, 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 qu'une diminution du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter un déficit de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Durant le traitement combiné par interféron alfa-2b et Rebetol d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicide 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 multicentriques chez l'enfant et l'adolescent utilisant Rebetol associé à l'interféron alfa-2b ou au peginterféron alfa-2b. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 6</b> Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoque, otite moyenne, sinusite, abcès dentaire, grippe, herpès buccal, Herpès Simplex, infection du tractus urinaire, vaginite, gastroentérite
Peu fréquent :	Pneumonie, ascariadiase, oxyurose, zona, cellulite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)</b>	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Très fréquent :	Hypothyroïdie
Fréquent :	Hyperthyroïdie, virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Anorexie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquent :	Hypertriglycéridémie, hyperuricémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent :	Dépression, insomnie, instabilité émotionnelle
Fréquent :	Idées suicidaires, agressivité, confusion, instabilité émotionnelle, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, troubles du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Peu fréquent :	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence, troubles de l'attention, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent :	Névralgie, léthargie, hyperactivité psychomotrice
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales
Peu fréquent :	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie



<b>Tableau 6</b> Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent :	Vertige
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Tachycardie, palpitations
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	Pâleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent :	Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent :	Respiration sifflante, inconfort nasal
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissement, diarrhée, nausée
Fréquent :	Ulcération buccale, stomatite ulcéreuse, stomatite, stomatite aphteuse, dyspepsie, chéilite, glossite, reflux gastro-œsophagien, trouble rectal, trouble gastro-intestinal, constipation, selles molles, douleur dentaire, affection dentaire, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent :	Gingivite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent :	Hépatomégalie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent :	Alopécie, rash
Fréquent :	Prurit, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, hyperhidrose, acné, affections cutanées, troubles de l'ongle, décoloration cutanée, peau sèche, érythème, contusion
Peu fréquent :	Trouble de la pigmentation, dermatite atopique, exfoliation cutanée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Douleur des extrémités, douleur dorsale, contracture musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire, protéinurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent :	<u>Fille</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, troubles vaginaux. <u>Garçon</u> : douleur testiculaire
Peu fréquent :	<u>Fille</u> : dysménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, œdème, douleur, sensation de froid
Peu fréquent :	Inconfort dans la poitrine, douleur du visage
<b>Investigations</b>	
Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent :	Élévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent :	Anticorps anti-thyroïde positifs
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Fréquent :	Lacération cutanée
Peu fréquent :	Contusion

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenus au cours de l'étude clinique associant Rebetol et peginterféron alfa-2b étaient d'intensité légère ou modérée. La diminution de l'hémoglobine, des globules blancs, des plaquettes, des neutrophiles et l'augmentation de la bilirubine

peuvent nécessiter une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.2). Bien que des modifications des paramètres biologiques aient été observées chez certains patients traités par Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b pendant l'étude 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 Rebetol utilisé en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, le surdosage maximum rapporté a été une dose totale de 10 g de Rebetol (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'aucune réaction indésirable associée au surdosage n'ait été notée.

## **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 (Rebetol) 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 Rebetol en association avec d'autres médicaments exerce ses effets contre le VHC est inconnu. Des formulations orales de Rebetol en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs études cliniques dans le traitement de l'hépatite C chronique. Les résultats de ces études ont montré que Rebetol 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

Rebetol en association avec un antiviral à action directe (AAD)

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

Seule une description de l'utilisation de Rebetol 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 Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou 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 polymérase 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 Rebetol + interféron alfa-2b (C95-132 et I95-143) et une avec Rebetol + 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 Rebetol était ajouté 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 Rebetol + 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 :

- Rebetol (800 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) (n = 511).
- Rebetol (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).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/jour) + interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) (n = 505).

Dans cette étude, l'association Rebetol et peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) était significativement plus efficace que l'association Rebetol et 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 Rebetol administrée en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b. Chez les patients qui recevaient > 10,6 mg/kg de Rebetol (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 Rebetol (Tableau 7), alors que les taux de réponse des patients qui recevaient > 13,2 mg/kg de Rebetol étaient encore supérieurs.

**Tableau 7** Taux de réponse prolongée avec Rebetol + peginterféron alfa-2b  
(en fonction de la dose de Rebetol [mg/kg], du génotype et de la charge virale)

Génotype du VHC	Dose de Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Tous les génotypes</b>	<b>Tous</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
<b>Génotype 1</b>	<b>Tous</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Génotype 1 ≤ 600 000 UI/mL	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 %
<b>Génotype 2/3</b>	<b>Tous</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

I/R Rebetol (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 Rebetol, 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).

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

\* Tout sujet avec un niveau d'ARN-VHC indétectable à la 12<sup>ème</sup> semaine de suivi et des données manquantes à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi était considéré comme présentant une réponse virologique prolongée. Tout sujet pour lequel les données étaient manquantes à la 12<sup>ème</sup> semaine de suivi et après était considéré comme non répondeur à la 24<sup>ème</sup> 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 Rebetol adapté 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<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> 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/Rebetol administré selon deux schémas thérapeutiques [peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg et peginterféron alfa-2b 1 µg/kg en sous-cutané une fois par semaine dans les deux cas en association à Rebetol 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<sup>ème</sup> 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 + Rebetol	peginterféron alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterféron alfa-2a 180 µg + ribavirine
ARN-VHC indétectable à la 12 <sup>ème</sup> 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)
RVP chez les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12 <sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> semaine de traitement (ARN-VHC détectable avec une diminution < 2 log<sub>10</sub> 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)/Rebetol par rapport à la dose de 1 µg/kg de peginterféron alfa-2b. A la dose de 1,5 µg/kg de peginterféron alfa-2b et Rebetol, 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> semaine de traitement et à la 12<sup>ème</sup> 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/ Rebetol 800-1 400 mg

	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine de traitement	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive négative	Réponse à la semaine de traitement	Réponse prolongée	Valeur prédictive positive
<b>Génotype 1*</b>						
<b>A la 4<sup>ème</sup> semaine *** (n=950)</b>						
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)

<b>Tableau 10</b> Valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement combiné par peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/ Rebetol 800-1 400 mg						
	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine de traitement	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive négative	Réponse à la semaine de traitement	Réponse prolongée	Valeur prédictive positive
<b>A la 12<sup>ème</sup> semaine*** (n = 915)</b>						
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)
<b>Génotype 2, 3**</b>						
<b>A la 12<sup>ème</sup> semaine (n = 215)</b>						
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<sup>ème</sup> ou la 12<sup>ème</sup> semaine.

†Les critères suivants ont été utilisés dans le protocole : si l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est positif et diminué de < 2log<sub>10</sub> par rapport à l'inclusion, les patients doivent arrêter le traitement. Si l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est positif et diminué de ≥ 2log<sub>10</sub> par rapport à l'inclusion, alors il faut réévaluer l'ARN-VHC à la 24<sup>ème</sup> 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 du Rebetol (800 mg/jour) en association avec peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine) ou Rebetol (800 mg/jour) en association avec 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 du Rebetol (800-1 200 mg/jour, adapté en fonction du poids) en association avec peginterféron alfa-2b (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) soit du Rebetol (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.

<b>Tableau 11</b> Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	<b>Etude 1<sup>1</sup></b>			<b>Etude 2<sup>2</sup></b>		
	Rebetol (800 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine)	Rebetol (800 mg/jour) + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine)	Valeur p <sup>a</sup>	Rebetol (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup> + peginterféron alfa-2b (100 ou 150 µg/semaine)	Rebetol (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup> + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine)	Valeur p <sup>b</sup>
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur 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 Rebetol de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1 000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1 200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

### Réponse histologique

Des biopsies hépatiques ont été effectuées avant et après le traitement dans le cadre de l'Etude 1 et étaient disponibles pour 210 des 412 sujets (51 %). Parmi les patients traités par Rebetol en association avec 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 termes 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 termes 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 Rebetol 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 Rebetol adapté 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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**).

<b>Tableau 12</b> 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 <sup>ème</sup> semaine de traitement et RVP après retraitement					
	interféron alpha/ribavirine		peginterféron alpha/ribavirine		Population totale*
	Réponse à la 12 <sup>ème</sup> semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	Réponse à la 12 <sup>ème</sup> 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
<b>Réponse précédente</b>					
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 (64/122) 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
<b>Génotype</b>					
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
<b>Score de fibrose METAVIR</b>					
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
<b>Charge Virale Initiale</b>					
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 pourrait 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<sup>ème</sup> 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 précédent traitement par un interféron non-pégylé ou par un interféron pégylé et ayant un ARN-VHC négatif à la 12<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> semaine, au total 188 patients ont continué leur traitement. Chez ces patients, la RVP était de 12 %.

La probabilité de réponse à la 12<sup>ème</sup> 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 alpha non-pégylé/ribavirine (12,4 % vs. 28,6 %). Cependant, en cas de réponse à la 12<sup>ème</sup> 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 Rebetol en association avec interféron alfa-2b

Deux études ont évalué l'utilisation de l'association Rebetol + 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 Rebetol + 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 Rebetol) et l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans Rebetol) 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 de réponse virologique maintenue à 5 ans a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % (IC 95 % : 95-99 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans Rebetol) et à 99 % (IC 95 % : 98-100 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans Rebetol).

La RVP après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé, avec ou sans Rebetol) 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 porteurs d'une cirrhose.

#### Population pédiatrique

##### Efficacité et sécurité clinique

###### *Rebetol 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 Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron pégylé alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> 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 Rebetol et 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**.

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

#### *Rebetol 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 Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux études multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux études 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 Rebetol et 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**.

<b>Tableau 14</b> Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	<b>Rebetol 15 mg/kg/jour + interféron alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine</b>
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

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

#### Données d'efficacité à long terme

##### *Rebetol en association avec le peginterféron alpha-2b*

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 94 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans une étude multicentrique. Soixante-trois d'entre eux avaient une réponse virologique prolongée à l'arrêt du traitement. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse

virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 24 ou 48 semaines par peginterféron alfa-2b et ribavirine. A la fin des 5 ans, 85 % (80/94) des sujets inclus et 86 % (54/63) de ceux qui avaient une réponse virologique prolongée ont terminé l'étude. Aucun patient pédiatrique ayant une réponse virologique prolongée n'a fait de rechute pendant ce suivi de 5 ans.

#### *Rebetol en association avec l'interféron alpha-2b*

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

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et Rebetol 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 orale se sont révélées bioéquivalentes.

### Absorption

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 hépatique. Il existe une relation linéaire entre la dose et l'ASC<sub>0-t</sub> après l'administration de doses uniques de 200-1 200 mg de ribavirine. Le volume de distribution est approximativement de 5 000 l. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

### Distribution

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

### Biotransformation

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.

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 métabolique et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

### Elimination

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 léger, 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

#### *Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b*

Les propriétés pharmacocinétiques en doses multiples de Rebetol et 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/m<sup>2</sup>/semaine, la transformation logarithmique de l'estimation de l'exposition entre les prises est de 58 % (90 % IC : 141 – 177 %) supérieure à celle observée chez l'adulte recevant 1,5 µg/kg/semaine. La pharmacocinétique de Rebetol (rapportée à la dose) dans cette étude était similaire à celle rapportée dans une étude précédente avec Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents et chez les adultes.

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

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Rebetol en gélules 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 Rebetol et d'interféron alfa-2b (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou les adolescents.

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

\* ASC<sub>12</sub> (ng.hr/mL) pour Rebetol ; ASC<sub>0-24</sub> (UI.hr/mL) pour interféron alfa-2b

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### *Ribavirine*

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

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats recevant de la ribavirine à 10, 25 et 50 mg/kg du 7<sup>ème</sup> au 63<sup>ème</sup> jours suivants leur naissance, il a été démontré un retard de la croissance globale dose-dépendant se traduisant par de faibles diminutions du poids corporel et des longueurs cranio-caudale et osseuse. A la fin de la période de suivi, les changements au niveau du tibia et du fémur ont été minimes bien qu'une différence statistiquement significative, par comparaison aux groupes contrôles, a été généralement observée chez les mâles quels que 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 réversible légère 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

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Parois de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)

#### Marquage de la gélule

Gomme laque de qualité pharmaceutique  
Propylèneglycol (E 1520)  
Hydroxyde d'ammonium  
Colorant (E 132)

### **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 Rebetol sont conditionnées en plaquettes thermoformées constituées de chlorure de polyvinyle (PVC)/polyéthylène (PE)/chlorure de polyvinylidène (PVdC).

Présentations de 84, 112, 140 et 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**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Pays-Bas

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/99/107/001 84 gélules

EU/1/99/107/005 112 gélules

EU/1/99/107/002 140 gélules

EU/1/99/107/003 168 gélules

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

Date de première autorisation : 07 mai 1999

Date de dernier renouvellement : 23 avril 2009

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

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rebetol 40 mg/mL solution buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution buvable contient 40 mg de ribavirine.

### Excipients à effet notable

Rebetol contient 0,5 mg d'alcool benzylique (E 1519) par mL.

Rebetol contient 100,3 mg de propylène glycol (E 1520) par mL.

Rebetol contient 1,4 mg de sodium par mL.

Rebetol contient 1 mg de benzoate de sodium (E 211) par mL.

Rebetol contient 142 mg de sorbitol (E 420) par mL.

Rebetol contient 300 mg de saccharose par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution buvable limpide, incolore à jaune clair

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Rebetol 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

Rebetol doit être utilisé en association comme indiqué dans la rubrique 4.1.

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

Rebetol est une solution buvable à une concentration de 40 mg/mL.

Rebetol solution buvable est administré quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

#### *Population pédiatrique*

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

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose de Rebetol 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 Rebetol, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de dose de Rebetol présentées dans le **Tableau 1**.

Lors des études cliniques réalisées dans cette population, Rebetol était utilisé à une posologie de 15 mg/kg/jour (**Tableau 1**).

Poids (kg)	Dose mesurée (matin / soir)
10-12	2 mL / 2 mL
13-14	3 mL / 2 mL
15-17	3 mL / 3 mL
18-20	4 mL / 3 mL
21-22	4 mL / 4 mL
23-25	5 mL / 4 mL
26-28	5 mL / 5 mL
29-31	6 mL / 5 mL
32-33	6 mL / 6 mL
34-36	7 mL / 6 mL
37-39	7 mL / 7 mL
40-41	8 mL / 7 mL
42-44	8 mL / 8 mL
45-47	9 mL / 8 mL

Les patients pesant plus de 47 kg et pouvant avaler des gélules peuvent prendre une dose équivalente de ribavirine gélule 200 mg en deux prises (se reporter au RCP de Rebetol en gélule).

#### *Modification des doses en cas d'effets indésirables*

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

Si un patient a un effet indésirable grave susceptible d'être lié au Rebetol, la dose de Rebetol 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 et de la concentration en bilirubine indirecte du patient.

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

Paramètres biologiques	Réduire la dose* de de Rebetol si :	Arrêter Rebetol si :
Hémoglobine chez les patients sans affection cardiaque	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Bilirubine - indirecte		> 5 mg/dL (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités avec l'interféron alfa-2b) ou > 4 mg/dL (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités avec le peginterféron alfa-2b)

\*Chez les enfants et les adolescents traités par Rebetol et peginterféron alfa-2b, la posologie de Rebetol est abaissée à 12 mg/kg/jour (1<sup>ère</sup> réduction de dose), puis à 8 mg/kg/jour (2<sup>ème</sup> réduction de dose).

Chez les enfants et les adolescents traités par Rebetol et interféron alfa-2b, abaisser la posologie de Rebetol à 7,5 mg/kg/jour.

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

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique (enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents)*

Rebetol peut être utilisé en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b (voir rubrique 4.4). Le choix de la forme de Rebetol 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 Rebetol pour d'autres recommandations sur la posologie en co-administration.

#### *Insuffisance rénale*

les paramètres pharmacocinétiques de Rebetol 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 Rebetol. 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 Rebetol. Le **Tableau 3** indique des 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.

Clairance de la créatinine	Dose de Rebetol/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 Rebetol et la fonction hépatique (voir rubrique 5.2). Pour une utilisation chez les patients présentant une cirrhose décompensée, se reporter au RCP des médicaments utilisés en association avec Rebetol.

### Mode d'administration

Rebetol doit être administré 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, Rebetol ne sera initié que si le résultat du test de grossesse, effectué juste avant le début du traitement, est négatif.
- Allaitement.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois (voir rubrique 4.4).
- Hémoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).

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

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

Rebetol doit être utilisé 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 concernant les effets indésirables listés ci-dessous avant d'initier tout traitement et sur les autres précautions à prendre avec (peg)interféron alfa.

Plusieurs effets indésirables graves sont liés au traitement en association de Rebetol 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 Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b dans les études cliniques. Bien que Rebetol n'exerce pas d'effets cardio-vasculaires directs, l'anémie associée à Rebetol peut se traduire par une altération de la fonction cardiaque ou une exacerbation des symptômes de la maladie coronarienne, ou les deux. Ainsi, Rebetol doit être administré avec précautions chez les patients atteints de maladie cardiaque préexistante (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 Rebetol le médecin doit informer de manière exhaustive les patients, hommes et femmes, sur le risque tératogène de Rebetol, 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 Rebetol (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, Rebetol doit être immédiatement interrompu 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 Rebetol pour les recommandations sur la modification de dose ou l'arrêt du traitement.

### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du Rebetol 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 Rebetol. Du fait de l'augmentation marquée des concentrations plasmatiques de la ribavirine chez les patients atteints d'une insuffisance modérée à sévère, un ajustement des doses de Rebetol est recommandé chez les patients adultes avec une clairance de la créatinine < 50 mL/minute. Il n'y a pas de donnée disponible concernant une 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 Rebetol 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 concomitante 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 Rebetol, 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 co-infectés 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 Rebetol 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, thrombocytopénie et anémie) par rapport aux patients mono-infectés par le VHC. Bien que la majorité d'entre eux puisse être contrôlée 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 Rebetol et zidovudine présentent un risque augmenté de développer une anémie ; par conséquent, l'administration concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### *Patients avec un faible taux de CD4 :*

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

Veillez vous 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 Rebetol.

#### 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 Rebetol chez les enfants et adolescents sont :

- Hémoglobine  $\geq 11$  g/dL (filles) ;  $\geq 12$  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). Pour la périodicité des tests de grossesse, voir rubrique 4.6.

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

#### Alcool benzylique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions anaphylactoïdes.

De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent entraîner une acidose métabolique. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rebetol chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale.

#### Sodium

Ce médicament contient jusqu'à 23,8 mg de sodium par dose quotidienne (voir rubrique 4.2, Tableau 1), ce qui équivaut à 1,19 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

#### Sorbitol

Le sorbitol peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante. Le sorbitol est une source de fructose ; les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

#### Saccharose

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Le saccharose peut être nocif pour les dents.

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

Les études d'interaction 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 Rebetol. Rebetol n'inhibe pas les enzymes de type cytochrome P450. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur de Rebetol sur les enzymes hépatiques. Par conséquent, le risque d'interactions sur l'enzyme P450 est faible.

Rebetol, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation d'interférons alpha pégylés et de Rebetol en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de Rebetol 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 Rebetol et d'autres médicaments, à l'exception de l'interféron alfa-2b et des antiacides.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre Rebetol et interféron alfa-2b lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

#### *Antiacide*

La biodisponibilité de 600 mg de Rebetol 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<sub>0-t</sub>) a diminué de 14 %. Il est possible que la diminution de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de Rebetol 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, Rebetol 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 ex., didanosine ou abacavir). La co-administration de Rebetol 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 Rebetol a été rapportée lors de l'administration de zidovudine comme traitement antirétroviral du VIH bien que le mécanisme exact reste non élucidé. L'utilisation concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'anémie (voir rubrique 4.4). Dans le cas d'un traitement antirétroviral (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 ribavirine.

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

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

###### *Patientes*

Rebetol est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.3 et 5.3). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes (voir rubrique 5.3). Le traitement par Rebetol ne doit être instauré qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les neuf mois qui suivent son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les neuf mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie du risque tératogène significatif de Rebetol 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 Rebetol (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.3). Rebetol s'accumule au niveau intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. On ignore si Rebetol présente dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques sur l'embryon/fœtus humain. Bien que le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de père exposé au Rebetol, n'ait pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier, les hommes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Rebetol et pendant les six mois qui suivent 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 l'exposition de leur partenaire au Rebetol.

##### Grossesse

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

##### Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de Rebetol 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, Rebetol a des effets réversibles sur la spermatogenèse (voir rubrique 5.3).
- Effet tératogène : un effet tératogène et/ou embryotoxique marqué de Rebetol 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 : Rebetol est génotoxique (voir rubrique 5.3).

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

Rebetol 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 Rebetol est principalement marqué par un risque d'anémie hémolytique qui survient dans les premières semaines de traitement. L'anémie hémolytique liée au traitement par Rebetol 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 liées 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 Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron-2b.

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

##### Population pédiatrique

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

Dans une étude clinique portant sur 107 enfants et adolescents (âgés de 3 à 17 ans) traités par peginterféron alfa-2b en association avec Rebetol, 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. Pendant le traitement combiné par interféron pégylé alfa-2b et Rebetol, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille chez certains patients (voir rubrique 4.4). La perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient très fréquentes au cours du traitement (entre le début et la fin du traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient de 15 percentiles et de 8 percentiles respectivement) et la vitesse de croissance était inhibée (< 3<sup>ème</sup> percentile chez 70 % des patients).

A la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance < 3<sup>ème</sup> percentile). Quarante-quatre enfants sur 107 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme sur 5 ans. Les effets sur la croissance ont été moindres chez les enfants traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de la taille relative à l'âge ont diminué de 1,3 et 9,0 percentiles, parmi les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, 24 % des enfants (11/46) traités pendant 24 semaines et 40 % des enfants (19/48) traités pendant 48 semaines ont eu une diminution > 15 percentiles de la taille relative à l'âge, par comparaison aux percentiles de base avant traitement. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, une diminution supérieure à 30 percentiles de la taille relative à l'âge a été observée chez 11 % des enfants (5/46) traités pendant 24 semaines et chez 13 % des enfants (6/48) traités pendant 48 semaines. Pour le poids, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles du poids relatif à l'âge ont diminué de 1,3 et 5,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Pour l'IMC, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de l'IMC relatif à l'âge, ont diminué de 1,8 et 7,5 percentiles



chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. La diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubères. La diminution de la taille, du poids et du Z-score d'IMC observée pendant la phase de traitement comparée à une population normative n'a pas totalement été récupérée à la fin de la période de suivi à long terme chez les enfants traités pendant 48 semaines (voir rubrique 4.4).

Dans la phase de traitement de cette étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80 %), les céphalées (62 %), la neutropénie (33 %), la fatigue (30 %), l'anorexie (29 %) et l'érythème au point d'injection (29 %). Seul 1 sujet a arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (thrombocytopenie). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7 % (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1 %), douleur aux extrémités (1 %), céphalées (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 l'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 Rebetol, 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 qu'une diminution du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter un déficit de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Durant le traitement combiné par interféron alfa-2b et Rebetol d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicide 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 répertoriés dans le **Tableau 4** sont issus des deux études cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent utilisant Rebetol associé à l'interféron alfa-2b ou au peginterféron alfa-2b. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 4</b> Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoque, otite moyenne, sinusite, abcès dentaire, grippe, herpès buccal, Herpès Simplex, infection du tractus urinaire, vaginite, gastroentérite
Peu fréquent :	Pneumonie, ascariadiase, oxyurose, zona, cellulite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)</b>	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Très fréquent :	Hypothyroïdie
Fréquent :	Hyperthyroïdie, virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Anorexie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquent :	Hypertriglycéridémie, hyperuricémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent :	Dépression, insomnie, instabilité émotionnelle
Fréquent :	Idées suicidaires, agressivité, confusion, instabilité émotionnelle, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, troubles du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Peu fréquent :	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence, troubles de l'attention, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent :	Néuralgie, léthargie, hyperactivité psychomotrice
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales
Peu fréquent :	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent :	Vertige
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Tachycardie, palpitations
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	Pâleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent :	Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent :	Respiration sifflante, inconfort nasal

<b>Tableau 4</b> Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissement, diarrhée, nausée
Fréquent :	Ulcération buccale, stomatite ulcéreuse, stomatite, stomatite aphteuse, dyspepsie, chéilite, glossite, reflux gastro-œsophagien, trouble rectal, trouble gastro-intestinal, constipation, selles molles, douleur dentaire, affection dentaire, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent :	Gingivite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent :	Hépatomégalie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent :	Alopécie, rash
Fréquent :	Prurit, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, hyperhidrose, acné, affections cutanées, troubles de l'ongle, décoloration cutanée, peau sèche, érythème, contusion
Peu fréquent :	Trouble de la pigmentation, dermatite atopique, exfoliation cutanée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Douleur des extrémités, douleur dorsale, contracture musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire, protéinurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent :	<b>Fille</b> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, troubles vaginaux. <b>Garçon</b> : douleur testiculaire
Peu fréquent :	<b>Fille</b> : dysménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, œdème, douleur, sensation de froid
Peu fréquent :	Inconfort dans la poitrine, douleur du visage
<b>Investigations</b>	
Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent :	Élévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent :	Anticorps anti-thyroïde positifs
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Fréquent :	Lacération cutanée
Peu fréquent :	Contusion

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

#### *Adultes*

Les effets indésirables rapportés avec une incidence  $\geq 10\%$  chez les adultes traités par Rebetol gélule en association avec interféron alfa-2b ou interféron alfa-2b pégylé pendant un an ont également été rapportés chez les enfants et adolescents. Le profil des effets indésirables était également similaire avec des incidences plus faibles.

### Utilisation de la ribavirine en association avec des antiviraux à action directe (AAD)

Sur la base de l'évaluation des données de sécurité issues d'études cliniques menées chez des adultes recevant des AAD en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents identifiés comme étant associés à ribavirine étaient l'anémie, nausée, vomissement, asthénie, fatigue, insomnie, toux, dyspnée, prurit et rash. À l'exception de l'anémie, la majorité de ces effets indésirables n'étaient pas graves et se sont résolus sans interruption du traitement.

### Tableau des effets indésirables chez l'adulte

Les effets indésirables répertoriés 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 un traitement par interféron mais ayant été rapportés dans le cadre d'un traitement de l'hépatite C (en association avec Rebetol) sont aussi répertoriés pour information dans le **Tableau 5**. Aussi, se reporter aux RCP de péginterféron alfa-2b et de l'interféron alfa-2b pour les réactions indésirables pouvant être attribuées à une monothérapie par interférons. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 5</b> Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire, bronchite, Herpès Simplex, sinusite, otite moyenne, rhinite, infection du tractus urinaire
Peu fréquent :	Infection du tractus respiratoire inférieur
Rare :	Pneumonie*
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)</b>	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
Très rare :	Anémie aplasique*
Fréquence indéterminée :	Erythroblastopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent :	Hypersensibilité au produit
Rare :	Sarcoïdose*, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée)
Fréquence indéterminée :	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus érythémateux systémique, vascularite, réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent :	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	Diabète, hypertriglycémie*

<b>Tableau 5</b> Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent :	Dépression, anxiété, instabilité émotionnelle, insomnie
Fréquent :	Idées suicidaires, psychoses, comportement agressif, confusion, agitation, colère, altération de l'humeur, comportement anormal, nervosité, troubles du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent :	Tentative de suicide, attaque de panique, hallucination
Rare :	Trouble bipolaire*
Très rare :	Suicide*
Fréquence indéterminée :	Idées d'homicide*, manie*, altération de l'état mental
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements, bouche sèche, concentration altérée
Fréquent :	Amnésie, trouble de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, paresthésie, dysphonie, perte du goût, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertonie, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent :	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare :	Crises d'épilepsie (convulsions)*
Très rare :	Hémorragie cérébro-vasculaire*, ischémie cérébro-vasculaire*, encéphalopathie*, polyneuropathie*
Fréquence indéterminée :	Paralysie faciale, mononeuropathies
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	Troubles visuels, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, sécheresse oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes*, rétinopathies (incluant œdème maculaire)*, occlusion de l'artère rétinienne*, occlusion de la veine rétinienne*, névrite optique*, œdème de la papille*, perte de l'acuité visuelle ou du champ visuel*, exsudats rétiens
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent :	Vertiges, perte/altération de l'audition, acouphènes, otalgie
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Palpitation, tachycardie
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
Rare :	Cardiomyopathie, arythmie*
Très rare :	Ischémie cardiaque*
Fréquence indéterminée :	Epanchement péricardique*, péricardite*
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare :	Vascularite
Très rare :	Ischémie périphérique*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent :	Dyspnée, toux
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires*, pneumopathie*, pneumopathie interstitielle*

<b>Tableau 5</b> Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
<b>Systèmes d'organe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale
Fréquent :	Stomatite ulcéreuse, stomatite, ulcération de la bouche, colite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien*, glossite, chéilite, distension abdominale, saignement gingival, gingivite, selles moles, troubles dentaires, constipation, flatulence
Peu fréquent :	Pancréatite, douleur orale
Rare :	Colite ischémique
Très rare :	Rectocolite hémorragique*
Fréquence indéterminée :	Trouble parodontique, trouble dentaire, pigmentation de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	Hépatomégalie, jaunisse, hyperbilirubinémie*
Très rare :	Hépatotoxicité (y compris fatale)*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent :	Alopécie, prurit, peau sèche, rash
Fréquent :	Psoriasis, psoriasis aggravé, eczéma, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, rash érythémateux, sueurs nocturnes, hyperhidrose, dermatite, acné, furoncle, érythème, urticaire, affections cutanées, confusion, sudation augmentée, texture anormale des cheveux, troubles de l'ongle*
Rare :	Sarcoïdose cutanée
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*, érythème multiforme*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Peu fréquent :	Douleur osseuse, faiblesse musculaire
Rare :	Rhabdomyolyse*, myosite*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent :	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare :	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale*
Très rare :	Syndrome néphrotique*
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée, douleur mammaire, troubles ovariens, troubles vaginaux. <u>Homme</u> : impuissance, prostatite, dysfonctionnement érectile. Trouble sexuel (non spécifié)*
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, inconfort thoracique, œdème périphérique, malaise, sentiment d'état anormal, soif
Peu fréquent :	(Edème du visage)
<b>Investigations</b>	
Très fréquent :	Perte de poids
Fréquent :	Souffle cardiaque

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

### Description de certains effets indésirables

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 Rebetol en association avec

interféron alfa-2b, mais les valeurs sont revenues à leur valeur initiale quatre 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 Rebetol utilisé en association avec interféron alfa-2b, le surdosage maximum rapporté a été une dose totale de 10 g de Rebetol (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'aucune réaction indésirable associée au surdosage n'ait été notée.

### **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 (Rebetol) 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 Rebetol en association avec le d'autres médicaments exerce ses effets contre le VHC est inconnu. Des formulations orales de Rebetol 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 Rebetol 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

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

## Population pédiatrique

### Rebetol 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 Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron pégylé alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> 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 Rebetol et 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 6**.

	24 semaines	48 semaines
Tous génotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Génotype 1	-	38/72 (53 %)
Génotype 2	14/15 (93 %)	-
Génotype 3 <sup>c</sup>	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

### Rebetol 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 Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux études multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte (voir **Tableau 7**). Du fait du manque de données dans ces deux études multicentriques chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association ribavirine et interféron alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8). Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 7**.

	Rebetol 15 mg/kg/jour + interféron alfa-2b 3 MUI/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

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



## Données d'efficacité à long terme

### *Rebetol en association avec le peginterféron alpha-2b*

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 94 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans une étude multicentrique. Soixante-trois d'entre eux avaient une réponse virologique prolongée à l'arrêt du traitement. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 24 ou 48 semaines par peginterféron alfa-2b et ribavirine. A la fin des 5 ans, 85 % (80/94) des sujets inclus et 86 % (54/63) de ceux qui avaient une réponse virologique prolongée ont terminé l'étude. Aucun patient pédiatrique ayant une réponse virologique prolongée n'a fait de rechute pendant ce suivi de 5 ans.

### *Rebetol en association avec l'interféron alpha-2b*

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

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et Rebetol 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'événements 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 orale se sont révélées bioéquivalentes.

### Absorption

La ribavirine est rapidement absorbée après administration orale d'une dose unique ( $T_{max}$  moyen = 1,5 heures), puis rapidement distribuée et éliminée par 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 hépatique. Il existe une relation linéaire entre la dose et l' $ASC_{tr}$  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.

### Distribution

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.

### Biotransformation

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.

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 métabolique et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

### Élimination

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 des 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 léger, modéré ou sévère (Classification de Child-Pugh A, B ou C) par rapport aux patients témoins.

## Population pédiatrique

### *Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b*

Les propriétés pharmacocinétiques en doses multiples de Rebetol et 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/m<sup>2</sup>/semaine, la transformation logarithmique de l'estimation de l'exposition entre les prises est de 58 % (90 % IC : 141 – 177 %) supérieure à celle observée chez l'adulte recevant 1,5 µg/kg/semaine. La pharmacocinétique de Rebetol (rapportée à la dose) dans cette étude était similaire à celle rapportée dans une étude précédente avec Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents et chez les adultes.

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

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Rebetol en gélules 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 8**. Les propriétés pharmacocinétiques de Rebetol et d'interféron alfa-2b (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou les adolescents.

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

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

## 5.3 Données de sécurité préclinique

### *Ribavirine*

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

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats recevant de la ribavirine à 10, 25 et 50 mg/kg du 7<sup>ème</sup> au 63<sup>ème</sup> jours suivants leur naissance, il a été démontré un retard de la croissance globale dose-dépendant se traduisant par de faibles diminutions du poids corporel et des longueurs cranio-caudale et osseuse. A la fin de la période de suivi, les changements au niveau du tibia et du fémur ont été minimes bien qu'une différence statistiquement significative, par comparaison aux groupes contrôles, a été généralement observée chez les mâles quels que 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 réversible légère 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**

Citrate de sodium  
Acide citrique anhydre  
Benzoate de sodium (E 211)  
Glycérol  
Saccharose  
Sorbitol liquide (cristallisé) (E 420)  
Propylène glycol (E 1520)  
Eau purifiée  
Arômes naturel et artificiel (bubble-gum) contenant de l'alcool benzylique (E 1519) et du propylène glycol

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Après ouverture : la suspension buvable doit être utilisée dans le mois suivant la première ouverture du flacon.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Pour les conditions de conservation du médicament, après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Chaque flacon de verre ambré de 118 mL (verre coloré PE de type IV, Ph. Eur.) contient 100 mL de Rebetol, solution buvable.

Le bouchon à fermeture de sécurité enfant comporte du polypropylène à l'intérieur et à l'extérieur.

La seringue pour une administration orale de 10 mL se compose d'un cylindre en polyéthylène naturel, avec un piston en polystyrène blanc. La seringue, dont une graduation correspond à 0,5 mL, délivre un volume de 1,5 mL à 10 mL.

## **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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/99/107/004

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

Date de première autorisation : 25 Janvier 2005

Date de dernier renouvellement : 23 avril 2009

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

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

**ANNEXE II**

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

Ce médicament n'est plus autorisé

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots des gélules

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots de la solution buvable

Cenexi HSC  
2, rue Louis Pasteur  
14200 Hérouville-Saint-Clair  
France

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE 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 MARCHE**

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

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments,
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

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



Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ETIQUETAGE**

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

**REBETOL – 84, 112, 140, 168 gélules**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rebetol 200 mg gélules  
ribavirine

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

Chaque gélule contient 200 mg de ribavirine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose  
Voir la notice pour plus d'informations

**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 PORTEE ET DE VUE 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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/99/107/001 (84 gélules)  
EU/1/99/107/005 (112 gélules)  
EU/1/99/107/002 (140 gélules)  
EU/1/99/107/003 (168 gélules)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rebetol 200 mg gélules

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

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

Conditionnement primaire (plaquette thermoformée)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rebetol 200 mg gélules  
ribavirine

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

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**Rebetol solution buvable 40 mg/mL**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rebetol 40 mg/mL solution buvable  
ribavirine

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

Chaque mL de la solution buvable contient 40 mg de ribavirine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : alcool benzylique, propylène glycol, benzoate de sodium, sodium, sorbitol liquide (cristallisé), saccharose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

solution buvable  
1 flacon de 100 mL  
seringue doseuse orale de 10 mL

**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 PORTEE ET DE VUE 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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/99/107/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rebetol 40 mg/mL solution buvable

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****Rebetol solution buvable 40 mg/mL****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rebetol 40 mg/mL solution buvable  
ribavirine

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

Chaque mL de la solution buvable contient 40 mg de ribavirine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : alcool benzylique, propylène glycol, benzoate de sodium, sodium, sorbitol liquide (cristallisé), saccharose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

solution buvable  
100 mL

**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 PORTEE ET DE VUE 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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/99/107/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.



**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : information de l'utilisateur

### Rebetol 200 mg gélules ribavirine

**Veillez lire attentivement 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 Rebetol et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebetol
3. Comment utiliser Rebetol
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rebetol
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Rebetol et dans quel cas est-il utilisé ?

Rebetol contient une substance active : la ribavirine. Ce médicament stoppe la multiplication du virus de l'hépatite C. Rebetol 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 Rebetol avec d'autres médicaments est utilisée pour traiter les patients adultes atteints d'hépatite C chronique (HCC).

Rebetol 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 à votre médecin ou votre pharmacien.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebetol

##### Ne prenez jamais Rebetol

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

Si vous avez un doute, **parlez-en à votre médecin** ou pharmacien avant de prendre Rebetol

- 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 une **affection sanguine**, comme l'anémie (faible nombre de cellules sanguines), la thalassémie, 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 Rebetol 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 Rebetol :

Hémolyse : Rebetol 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 : Rebetol 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 à respirer, une respiration sifflante ou une urticaire) pendant que vous prenez ce traitement.

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

- êtes une femme **en âge d'avoir des enfants** (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »),
- êtes un **homme** et si votre partenaire féminine est en âge d'avoir des enfants (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »),
- avez 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 Rebetol 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, Rebetol est également disponible en solution buvable.

### Autres médicaments et Rebetol

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 Rebetol, 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**)] :
  - 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).
  - 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 Rebetol 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 accru de développer une anémie (faible nombre de globules rouges). Par conséquent, l'utilisation de zidovudine et de ribavirine en association avec des interférons alpha n'est pas recommandée.
  - 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.
  - Les patients co-infectés présentant une insuffisance hépatique avancée et recevant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent présenter un risque accru 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 Rebetol avant de commencer votre traitement combiné 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 débuter le traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 9 mois suivant son arrêt. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement et pendant les 9 mois qui suivent la dernière dose. Les résultats de ces tests doivent être négatifs pour pouvoir débuter puis continuer le traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- **Homme** :

Vous ne devez pas avoir des 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 de votre traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt.

Vous ou votre partenaire féminine devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Rebetol et pendant les 6 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin (voir la rubrique « Ne prenez jamais Rebetol »).

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 Rebetol 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.

#### **Rebetol contient du lactose.**

Chaque gélule contient une petite quantité de **lactose**.

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une **intolérance à certains sucres**, vous devez en parler avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### **Rebetol contient du sodium**

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

### **3. Comment utiliser Rebetol**

#### Informations générales concernant la prise de ce médicament :

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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 Rebetol 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 Rebetol utilisé en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b est présentée dans le tableau ci-dessous.

Dose de Rebetol 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 Rebetol	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 de Rebetol 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 ce médicament est disponible.

Rappel : ce médicament est utilisé 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 Rebetol.

### Si vous avez pris plus de Rebetol que vous n'auriez dû

Prévenez votre médecin ou pharmacien dès que possible.

### Si vous oubliez de prendre Rebetol

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 double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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.

Les effets indésirables listés dans cette rubrique ont été observés principalement lorsque la ribavirine était utilisée en association avec des produits contenant de l'interféron.

Lorsque ce médicament était utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C (également appelés antiviraux à action directe) dans des études cliniques chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés à ce médicament étaient l'anémie (faible nombre de globules rouges), nausée, vomissement, asthénie, fatigue, insomnie (difficulté à dormir), toux, souffle court, démangeaisons et éruptions cutanées.

Reportez-vous également aux notices des autres médicaments utilisés en association avec ribavirine pour les informations sur les effets indésirables de ces produits.

**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 de fréquence ou de rythme cardiaque, évanouissement,
- confusion, sensation de dépression, 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, douleur dans le bas du dos ou sur le côté,
- miction difficile ou douloureuse,
- saignement sévère du nez,
- fièvre ou frissons commençant après quelques semaines de traitement,
- problèmes de vue ou d’audition,
- éruption cutanée importante ou rougeur.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l’association de ce médicament gélules 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 globules 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, maux 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 certains globules blancs appelés 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 (Herpès 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 dentaires, 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 fort), 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, trouble 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 osseuse, 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,
- attaque (accidents vasculaires cérébraux).

*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 qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même],
- changement de couleur de la langue.

### **Effets indésirables 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 globules 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, maux 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 du 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 (mal à 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 fort), rythme cardiaque rapide,
- fonctionnement anormal du foie,
- reflux acide, douleur du dos, incontinence nocturne, constipation, trouble gastro-œsophagien 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 dans les membres, 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 lymphatiques 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 muqueuse qui borde la surface interne des paupières, vision trouble, somnolence, intolérance à la lumière, démangeaison oculaire, douleur du visage, inflammation des gencives,
- inconfort dans la poitrine, difficultés respiratoires, 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, contractions musculaires, douleur dans la peau, pâleur, desquamation de la peau, rougeur, gonflement.

La tentative de se faire soi-même du mal a également 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 d'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, lèvres, 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 de votre rythme ou votre fréquence cardiaque, 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 indésirables.**

Si vous êtes un **adulte co-infecté VHC-VIH et que vous recevez un traitement contre le VIH**, l'ajout de ce médicament et de peginterféron alfa peut augmenter le risque d'altération de la fonction hépatique (par un traitement associant des antirétroviraux) et augmenter votre risque d'acidose lactique, d'atteinte hépatique et d'apparition d'anomalies sanguines (réduction du nombre de globules rouges qui transportent l'oxygène, de certains globules blancs 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 Rebetol gélules et peginterféron alfa-2b (effets indésirables non répertoriés 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.

### **Déclarations des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 Rebetol**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas utiliser ce médicament, sans l'avis de votre médecin ou pharmacien 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**

### **Ce que contient Rebetol**

- La substance active est la ribavirine 200 mg.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le lactose monohydraté (40 mg), la croscarmellose sodique, le stéarate de magnésium. Les parois de la gélule contiennent de la gélatine, du dioxyde de titane (E 171). Le marquage de la gélule contient de la gomme laque de qualité pharmaceutique, du propylène glycol (E 1520), de l'hydroxyde d'ammonium, un colorant (E 132).

### **Qu'est-ce que Rebetol et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament est une gélule blanche, opaque, imprimée à l'encre bleue.

Ce médicament est disponible sous différentes présentations contenant 84, 112, 140 ou 168 gélules de 200 mg 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 :**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

### **Fabricant :**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

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**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

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

**Autres sources d'informations**

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

## Notice : information de l'utilisateur

### Rebetol 40 mg/mL solution buvable ribavirine

**Veillez lire attentivement 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 Rebetol et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebetol
3. Comment utiliser Rebetol
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rebetol
6. Contenu de l'emballage et autres informations

Cette notice contient des informations à l'attention de la population pédiatrique (enfant ou adolescent, âgé de 3 à 17 ans), ou de son parent ou tuteur.

#### 1. Qu'est-ce que Rebetol et dans quel cas est-il utilisé ?

Rebetol contient une substance active : la ribavirine. Ce médicament stoppe la multiplication du virus de l'hépatite C.

Rebetol ne doit pas être utilisé seul.

L'association de Rebetol avec d'autres médicaments est utilisée pour traiter les patients atteints d'hépatite C chronique (HCC). Rebetol peut être utilisé chez les patients pédiatriques (chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents), non préalablement traités et en l'absence de maladie hépatique sévère.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rebetol

##### Ne prenez jamais Rebetol

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

Si vous avez un doute, **parlez-en à votre médecin** ou pharmacien avant de prendre Rebetol

- 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 une **affection sanguine**, comme l'anémie (faible nombre de cellules sanguines), la thalassémie, 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 Rebetol 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 Rebetol :

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

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

- Des analyses de sang seront effectuées régulièrement afin que votre médecin puisse facilement savoir si votre traitement est efficace.
- En fonction des résultats de ces analyses, votre médecin peut changer/ajuster la dose à prendre et/ou la durée de prise 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 à respirer, une respiration sifflante ou une urticaire) pendant que vous prenez ce traitement.

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

- êtes une femme **en âge d'avoir des enfants** (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »),
- êtes un **homme** et si votre partenaire féminine est en âge d'avoir des enfants (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »),
- avez 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 « Avertissement et précautions » de la notice des autres médicaments utilisés en association avec Rebetol avant de commencer votre traitement combiné.

### Autres médicaments et Rebetol

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, qui bloque votre système immunitaire ; utiliser ce médicament en association avec Rebetol, 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**)] :
  - 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).
  - 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 Rebetol 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 accru de développer une anémie (faible nombre de globules rouges). Par conséquent, l'utilisation de zidovudine et de ribavirine en association avec des interférons alpha n'est pas recommandée.
  - 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.
  - Les patients co-infectés présentant une insuffisance hépatique avancée recevant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent présenter un risque accru 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 Rebetol avant de commencer votre traitement combiné 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 9 mois suivant son arrêt. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement et pendant les 9 mois qui suivent la dernière dose. Les résultats de ces tests doivent être négatifs pour pouvoir débiter puis continuer le traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.
- **Homme** :



Vous ne devez pas avoir des 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 de votre traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt.

Vous ou votre partenaire féminine devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin (voir la rubrique « Ne prenez jamais Rebetol »).

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 Rebetol 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.

#### **Rebetol contient de l'alcool benzylique (E 1519)**

Ce médicament contient 0,5 mg d'alcool benzylique par mL.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

#### **Rebetol contient du propylène glycol (E 1520)**

Ce médicament contient 100,3 mg de propylène glycol par mL.

#### **Rebetol contient du sodium**

Ce médicament contient jusqu'à 23,8 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose quotidienne. Cela équivaut à 1,19 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

#### **Rebetol contient du benzoate de sodium (E 211)**

Ce médicament contient 1 mg de benzoate de sodium par mL.

#### **Rebetol contient du sorbitol (E 420)**

Ce médicament contient 142 mg de sorbitol par mL. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

#### **Rebetol contient du saccharose**

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une **intolérance à certains sucres**, contacter votre médecin avant de prendre ce médicament. Le saccharose peut être nocif pour les dents.

### **3. Comment utiliser Rebetol**

#### Informations générales concernant la prise de ce médicament :

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute,.

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.

### 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 Rebetol utilisé en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b est présentée dans le tableau ci-dessous

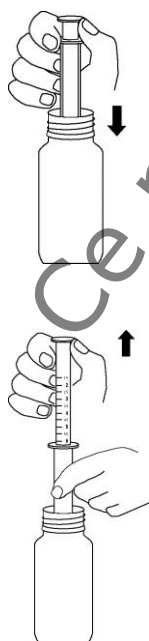
Rebetol solution buvable		
Posologie habituelle devant être utilisée avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants âgés de plus de 3 ans et les adolescents		
Poids du patient (en kg)	Dose à mesurer et à administrer	
	Dose du matin	Dose du soir
10-12	2 mL	2 mL
13-14	3 mL	2 mL
15-17	3 mL	3 mL
18-20	4 mL	3 mL
21-22	4 mL	4 mL
23-25	5 mL	4 mL
26-28	5 mL	5 mL
29-31	6 mL	5 mL
32-33	6 mL	6 mL
34-36	7 mL	6 mL
37-39	7 mL	7 mL
40-41	8 mL	7 mL
42-44	8 mL	8 mL
45-47	9 mL	8 mL

#### 1. Mesurez :

Vous pouvez mesurer votre dose en utilisant la seringue doseuse pour administration orale fournie.

La seringue doseuse en plastique pour administration orale est composée de deux parties, un corps opaque et un piston blanc adapté.

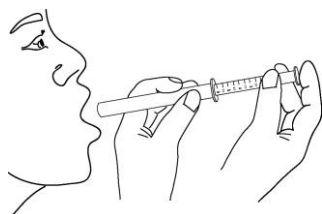
Le piston comporte des graduations tous les 0,5 mL, démarrant à 1,5 mL (extrémité visible du piston) et se terminant à 10 mL.



- Insérez la seringue doseuse assemblée dans le flacon de Rebetol solution buvable.
- Tout en maintenant l'embout de la seringue dans la solution, tirez le piston. Au fur et à mesure que la solution remplit la seringue, vous verrez apparaître les graduations croissantes du piston telles que 1,5 mL, 2,0 mL, 2,5 mL, etc.  
Rappel : votre médecin peut avoir changé les quantités en fonction des résultats des dernières analyses.
- Tirez le piston jusqu'à pouvoir lire la graduation correspondant à votre dose.
- Retirez la seringue pour administration orale du flacon et vérifiez que la quantité correcte apparaît à l'extrémité de la seringue. Si vous en avez trop ou trop peu, essayez une nouvelle fois jusqu'à

ce que vous ayez la quantité correcte.

#### 2. Administrez :

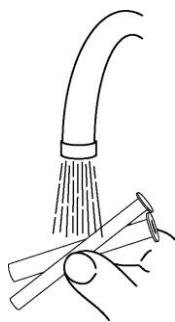


Essayez de ne pas laisser la seringue pour administration orale toucher l'intérieur de la bouche.

Placez la seringue dans votre bouche (ou la bouche de l'enfant que vous soignez) et administrez la dose en poussant le piston de la seringue.

Avalez la dose.

#### 3. Rincez :



Si la seringue pour administration orale a touché l'intérieur de la bouche, rincez la seringue avec de l'eau avant de l'insérer une nouvelle fois dans le flacon.

Après chaque utilisation, la seringue devrait être rincée avec de l'eau afin d'éviter qu'elle devienne visqueuse.

#### 4. Prenez tout votre médicament :

Prenez ou administrez la dose prescrite dans la bouche, matin et soir, au moment du repas.

Rappel : Ce médicament est utilisé en association avec d'autres médicaments utilisés pour l'infection par le virus de l'hépatite C. Pour une information complète, assurez-vous de lire le paragraphe « Comment utiliser » de la notice des autres médicaments utilisés en association avec Rebetol.

#### **Si vous avez pris plus de Rebetol que vous n'auriez dû**

Prévenez votre médecin ou pharmacien dès que possible.

#### **Si vous oubliez de prendre Rebetol**

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 double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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.

Les effets indésirables listés dans cette rubrique ont été observés principalement lorsque la ribavirine était utilisée en association avec des produits contenant de l'interféron.

Reportez-vous également aux notices des autres médicaments utilisés en association avec la ribavirine pour les informations sur les effets indésirables de ces produits.

**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 de rythme ou de fréquence cardiaque, évanouissement,
- confusion, sensation de dépression, 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, douleur dans le bas du dos ou sur le côté,
- miction difficile ou douloureuse,
- saignement sévère du nez,
- fièvre ou frissons commençant après quelques semaines de traitement,
- problèmes de vue ou d'audition,
- éruption cutanée importante ou rougeur.

### **Enfants et 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 globules 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, maux 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, 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 du 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 (mal à 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 fort), rythme cardiaque rapide,
- fonctionnement anormal du foie,
- reflux acide, douleur du dos, incontinence nocturne, constipation, trouble gastro-œsophagien 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 lymphatiques 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 muqueuse qui borde la surface interne des paupières, vision trouble, somnolence, intolérance à la lumière, démangeaison des yeux, douleur du visage,
- 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, contractions musculaires, douleur dans la peau, pâleur, desquamation de la peau, rougeur, gonflement.

### **Adultes**

Rebetol lors de l'utilisation en association avec un antiviral à action directe :

Lorsque ce médicament était utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter l'hépatite C (également appelés antiviraux à action directe) dans des études cliniques chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés à ce médicament étaient l'anémie (faible nombre de globules rouges), nausée, vomissement, asthénie, fatigue, insomnie (difficulté à dormir), toux, souffle court, démangeaisons et éruptions cutanées.

Les autres *effets indésirables* suivants ont été rapportés lors du traitement par ce médicament en association avec un médicament à base d'interféron alpha **chez les adultes et non chez les enfants** :

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

- baisse de certains globules blancs appelés leucocytes qui aident à lutter contre les infections, excès de sucre dans le sang, baisse du taux de calcium dans le sang,
- amnésie, pleurs, saignement des gencives, sensation d'évanouissement, colère, trouble de la mémoire, trouble mental,
- souffle cardiaque (bruits cardiaques anormaux), respiration difficile, pression artérielle faible ou élevée,
- vision trouble, changements de l'audition, bourdonnement d'oreille, douleur à l'oreille, ballonnements, sensation de brûlure sur la langue, modification du goût, perte de goût, bouche sèche, migraine, toux non productive, soif,

- urine anormale, quantité d'urine augmentée,
- côlon irrité, irritation de la prostate, gaz intestinaux (flatulences),
- jaunisse (peau jaune),
- troubles au niveau des ovaires, seins douloureux, perte d'intérêt pour le sexe ou impossibilité à pratiquer l'acte sexuel, problème d'érection,
- texture anormale des cheveux, arthrite, psoriasis, spasme musculaire, mains et chevilles gonflées ou enflées, visage bouffi, instabilité lors de la marche, trouble 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 osseuse, diabète,
- faiblesse musculaire.

*Effets indésirables rarement rapportés (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :*

- crise d'épilepsie (convulsions),
- pneumonie,
- polyarthrite rhumatoïde, problèmes rénaux,
- 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,
- attaque (accidents vasculaires cérébraux).

*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 qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même],
- changement de couleur de la langue.

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 d'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, lèvres, 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 indésirables.**

#### **Déclarations des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 Rebetol**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Une fois le flacon ouvert, la solution buvable peut être utilisée pendant 1 mois.

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

Ne pas utiliser ce médicament, sans l'avis de votre médecin ou pharmacien si vous remarquez un changement dans l'apparence de la solution.

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 Rebetol

- La substance active est la ribavirine 40 mg/mL.
- Les autres composants sont : citrate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de sodium (E 211), glycérol, saccharose, sorbitol liquide (cristallisé) (E 420), propylène glycol (E 1520), eau purifiée, arômes naturel et artificiel bubble gum contenant de l'alcool benzylique (E 1519) et du propylène glycol.

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

Cette solution buvable se présente en flacon de verre ambré de 118 mL contenant 100 mL de solution buvable.

Une seringue doseuse pour administration orale de 10 mL est fournie pour mesurer la dose.

#### Titulaire de L'Autorisation de mise sur le marché :

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

#### Fabricant :

Cenexi HSC  
2, rue Louis Pasteur  
14200 Hérouville-Saint-Clair  
France

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

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### Norge

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no



**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

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