

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COPEGUS 400 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ribavirine..... 400,00 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé plat de forme ovale, brun rouge (marqué RIB 400 sur une face et ROCHE sur la face opposée).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

COPEGUS est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC).

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments utilisés en association avec COPEGUS pour le traitement de l'hépatite C.

Posologie

Posologie à administrer

La posologie de COPEGUS dépend du poids du patient, du génotype viral et des médicaments utilisés en association (voir tableau 1). Les comprimés de COPEGUS sont à administrer par voie orale en deux prises par jour (matin et soir) avec de la nourriture.

Tableau 1 : Posologie recommandée de COPEGUS en fonction du médicament utilisé en association		
Médicament utilisé en association	Dose quotidienne de COPEGUS	Nombre de comprimés à 200/400 mg
Antiviraux à action directe (AAD)	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
PegIFN alfa-2a avec AAD	< 75kg = 1000mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)

PegIFN alfa-2a sans AAD	Génotype 2/3 patients naïfs Génotype 2/3/4 avec co-infection par le VIH 800 mg	4 x 200 mg (2 le matin, 2 le soir) ou 2 x 400 mg (1 le matin, 1 le soir)
	Génotype 1/4 Génotype 2/3 patients ayant été précédemment traités Génotype 1 avec co-infection par le VIH < 75kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir) 6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
IFN alfa-2a sans AAD	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir) 6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
PegIFN alfa-2b avec ou sans AAD	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 le matin, 2 le soir) ou 2 x 400 mg (1 le matin, 1 le soir)
	65-80 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	81-105 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
	> 105 kg = 1400 mg	7 x 200 mg (3 le matin, 4 le soir)

Durée du traitement

La durée du traitement dépend des médicaments utilisés en association et peut dépendre de plusieurs caractéristiques liées au patient ou au virus incluant le génotype, l'état de co-infection, les traitements antérieurs et la réponse au traitement.

Se référer au RCP du médicament utilisé en association au COPEGUS .

Modification de la posologie en cas d'effets indésirables

La modification de la posologie de COPEGUS dépend des médicaments utilisés en association. Si un patient présente un effet indésirable sévère potentiellement liée à la ribavirine, la posologie de la ribavirine doit être modifiée ou arrêtée, si nécessaire, jusqu'à disparition ou diminution de la gravité de l'effet indésirable. Le tableau 2 donne les recommandations d'adaptation posologique sur la base du taux d'hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

Tableau 2 : Recommandations d'adaptation posologique pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement		
Constantes biologiques	Réduire la dose de COPEGUS à [1] [2] si :	Arrêter COPEGUS si :
Hémoglobine (patients sans maladie cardiaque)	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hémoglobine (patients avec un antécédent de maladie cardiaque stable)	Diminution > 2 g/dl de l'hémoglobine sur une période de 4 semaines de traitement (diminution définitive de la dose)	<12 g/dl après une période de 4 semaines à dose réduite

[1] Chez les patients recevant une dose de 1000 mg (<75 kg) ou de 1200 mg (≥75 kg), réduire la dose de COPEGUS à 600 mg/jour (administrer un comprimé de 200 mg le matin et deux comprimés de 200 mg ou un comprimé de 400 mg le soir). Si l'anomalie est corrigée, COPEGUS peut être poursuivi à la dose de 600 mg/jour, puis augmenté à 800 mg/jour selon l'appréciation du médecin traitant. Toutefois, il n'est pas recommandé de revenir à des doses plus élevées.

[2] Chez les patients recevant une dose de 800 mg (< 65 kg)-1000 mg (65-80kg)-1200 mg (81-105 kg) ou 1400 mg (>105 kg), la première réduction de la dose de COPEGUS sera de 200 mg/jour (à l'exception des patients recevant 1400 mg où la réduction de la dose sera de 400 mg/jour). Si nécessaire, effectuer une seconde réduction de dose de 200 mg/jour de COPEGUS. Les patients dont la dose de COPEGUS a été réduite à 600 mg/jour reçoivent un comprimé à 200 mg le matin et deux comprimés à 200 mg le soir.

Se référer au RCP du peginterféron alfa ou de l'interféron alfa pour une modification de la dose et/ou l'arrêt en cas d'effets indésirables graves potentiellement liées à ces médicaments.

Populations particulières

Utilisation en cas d'insuffisance rénale : Les posologies recommandées (ajustées en fonction du poids < ou ≥ 75 kg) de ribavirine entraînent des augmentations importantes des concentrations plasmatiques de ribavirine chez les patients insuffisants rénaux. Réduire la dose quotidienne totale de COPEGUS chez les patients dont la clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min, comme indiqué dans le tableau 3 (voir également rubrique 5.2).

Tableau 3 : Modifications de la posologie en cas d'insuffisance rénale	
Clairance de la créatinine	Dose quotidienne de COPEGUS
30 à 50 ml/min	Alterner les doses, 200 mg et 400 mg un jour sur deux
Moins de 30 ml/min	200 mg par jour
Hémodialyse	200 mg par jour

Le traitement doit être instauré (ou poursuivi si l'insuffisance rénale se manifeste au cours du traitement) avec une prudence extrême et une surveillance intensive du taux d'hémoglobine, impliquant si nécessaire une action corrective, doit être effectuée durant toute la période de traitement (voir rubrique 4.4).

Si des effets indésirables sévères ou des anomalies biologiques apparaissent, interrompre COPEGUS, si nécessaire jusqu'à disparition ou diminution de la gravité de l'effet indésirable. En cas de persistance après réintroduction, le traitement par COPEGUS doit être arrêté. Il n'existe pas de données pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de la ribavirine n'est pas affectée par la fonction hépatique (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de COPEGUS chez l'insuffisant hépatique.

Utilisation chez le patient âgé de plus de 65 ans : L'âge ne semble pas intervenir de façon significative sur la pharmacocinétique de la ribavirine. Toutefois, comme chez les patients plus jeunes, la fonction rénale doit être évaluée avant d'administrer COPEGUS .

Population pédiatrique

Utilisation chez le patient de moins de 18 ans : L'utilisation de COPEGUS n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent (en dessous de 18 ans) en raison du manque de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de COPEGUS en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C. Seules des données limitées d'efficacité et de tolérance sont disponibles chez l'enfant et l'adolescent (6 - 18 ans) en association au peginterféron alfa-2a. Une évaluation au cas par cas du bénéfice/risque concernant l'utilisation de COPEGUS chez les enfants est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de COPEGUS sont administrés par voie orale, en deux prises au moment des repas (matin et soir). Compte tenu du risque tératogène de la ribavirine, les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés. COPEGUS étant également disponible en comprimés dosés à 200 mg, il n'est pas nécessaire de casser ou de couper en deux les comprimés dosés à 400 mg.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la ribavirine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Femmes enceintes (voir rubrique 4.4). COPEGUS ne doit pas être administré tant qu'un résultat négatif à un test de grossesse n'a pas été obtenu juste avant le début du traitement.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Pathologie cardiaque sévère préexistante, dont les maladies cardiaques instables ou non contrôlées, dans les six derniers mois.

Hémoglobinopathies (p. ex. thalassémie, drépanocytose).

Se référer également au RCP des médicaments utilisés en association avec COPEGUS pour les contre-indications de ces produits.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

COPEGUS ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Ribavirine en association avec (peg)interféron alfa

Plusieurs effets indésirables sévères ont été observés lors de l'association de la ribavirine avec le (peg)interféron alfa. Celles-ci incluent :

- Des effets indésirables psychiatriques et du système nerveux central sévères (comme dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide et comportement agressif, etc...)
- Des troubles oculaires sévères
- Des affections dentaires et parodontales
- Une inhibition de la croissance chez les enfants et les adolescents qui peut être irréversible chez certains patients.

Avant l'initiation du traitement, se référer au RCP du (peg)interféron alfa pour les détails sur les recommandations de suivi et de prise en charge de ces effets indésirables.

Risque tératogène : voir rubrique 4.6.

Avant l'instauration du traitement par la ribavirine, le médecin doit informer le patient de façon exhaustive du risque tératogène de la ribavirine, de la nécessité d'une contraception efficace et continue, d'un possible échec des méthodes contraceptives et des éventuelles conséquences sur la grossesse si elle survient au cours du traitement par la ribavirine. Pour le test de grossesse chez les femmes en âge de procréer, se reporter au paragraphe « Examens de laboratoire ».

Potentiel carcinogène : La ribavirine est mutagène dans certains tests in vitro et in vivo de génotoxicité. Un effet carcinogène potentiel de la ribavirine ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Hémolyse et système cardiovasculaire : Une baisse de l'hémoglobine à un taux <10 g/dl a été observée à un pourcentage pouvant aller jusqu'à 15 % des patients traités pendant 48 semaines par COPEGUS 1000/1200 mg en association avec le peginterféron alfa-2a et jusqu'à 19 % des patients traités par l'association avec l'interféron alfa-2a. Lorsque COPEGUS 800 mg a été associé avec le peginterféron alfa-2a pendant 24 semaines, une baisse de l'hémoglobine à un taux < 10 g/dl a été observée chez 3 % des patients. Le risque de développer une anémie est plus élevé chez les femmes. Bien que la ribavirine n'ait pas d'effets cardiovasculaires directs, l'anémie associée à COPEGUS peut entraîner une dégradation de la fonction cardiaque et/ou une aggravation des symptômes de maladie coronarienne. Ainsi, COPEGUS doit être administré avec prudence chez les patients atteints de maladie cardiaque pré-existante. L'état cardiaque doit être évalué avant le début du traitement et surveillé pendant le traitement ; au moindre signe de dégradation, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.2). Les patients 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 de pratiquer, chez les patients présentant des anomalies cardiaques pré-existantes, des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (essentiellement supraventriculaires) répondent généralement au traitement conventionnel, mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement.

Des cas de pancytopenie et de myélosuppression pouvant survenir dans les 3 à 7 semaines après l'administration de ribavirine et d'un peginterféron 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 chronique C et de l'azathioprine et n'est pas réapparue lorsque l'un ou l'autre des traitements a été réintroduit de façon séparée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a, dans le traitement de l'hépatite chronique C des patients en échec à un précédent traitement n'a pas été étudiée de façon adéquate chez les patients qui ont interrompu leur précédent traitement pour cause d'effets indésirables hématologiques. Les médecins envisageant un traitement chez ces patients doivent évaluer avec précaution le rapport bénéfice/risque d'un re-traitement.

Hypersensibilité aiguë : Si une réaction d'hypersensibilité aiguë (p. ex. urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie) apparaît, le traitement par COPEGUS doit être immédiatement interrompu et un traitement médical approprié mis en œuvre. Les éruptions cutanées transitoires ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Fonction hépatique : Le traitement associant COPEGUS et d'autres médicaments doit être arrêté chez les patients qui développent des signes de décompensation hépatique sous traitement. Lorsque l'élévation des ALAT est continue et cliniquement significative, malgré la réduction de la dose, ou si elle s'accompagne d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, le traitement doit être arrêté.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la ribavirine est modifiée chez l'insuffisant rénal, en raison d'une diminution de la clairance apparente chez ces patients. Par conséquent, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale chez tous les patients avant d'administrer COPEGUS, de préférence en estimant la clairance de la créatinine. Des augmentations importantes des concentrations plasmatiques de ribavirine sont observées chez les patients dont la créatininémie est >2 mg/dl ou la clairance de la créatinine <50 ml/minute. C'est pourquoi, des adaptations posologiques de COPEGUS sont recommandées chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les concentrations d'hémoglobine doivent être surveillées de façon intensive pendant le traitement et des actions correctives doivent être entreprises si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Transplantation : La tolérance et l'efficacité du peginterféron alfa-2a et de COPEGUS n'ont pas été établies chez les patients transplantés du foie ou d'autres organes. Des rejets de greffe de foie et de rein ont été rapportés avec du peginterféron alfa-2a, seul ou en association avec COPEGUS.

Patients co-infectés par le VIH et le VHC : Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante de la ribavirine et d'autres médicaments. Dans l'étude NR15961, l'incidence de pancréatite et/ou d'acidose lactique était de 3% (12/398) chez les patients traités conjointement par stavudine et interféron associé ou non à la ribavirine.

Les patients atteints d'hépatite chronique C, co-infectés par le VIH et recevant une thérapie antirétrovirale HAART, peuvent présenter un risque augmenté d'effets indésirables sévères (p.ex. acidose lactique, neuropathie périphérique, pancréatite).

Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant une thérapie antirétrovirale HAART, peuvent également présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et leur pronostic vital peut être menacé lorsqu'ils sont traités par COPEGUS en association avec des interférons. Chez ces patients co-infectés et atteints de cirrhose, les paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à une décompensation hépatique sont les suivants : élévation de la bilirubinémie, diminution du taux d'hémoglobine, élévation des phosphatases alcalines, diminution des plaquettes et traitement par la didanosine (ddl). L'adjonction de COPEGUS et du peginterféron alfa-2a à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.5).

Pendant le traitement, les patients co-infectés doivent être étroitement surveillés sur les signes et symptômes d'une décompensation hépatique (notamment ascite, encéphalopathie, varices œsophagiennes hémorragiques, altération de la fonction hépatique ; par exemple, score de Child-Pugh égal ou supérieur à 7). L'évaluation du score de Child-Pugh peut être perturbée par des facteurs liés au traitement (élévation de la bilirubine indirecte, diminution de l'albumine) et qui ne sont pas forcément attribuables à une décompensation hépatique. Le traitement par COPEGUS en association avec d'autres médicaments doit être arrêté immédiatement en cas de décompensation hépatique.

L'administration concomitante de COPEGUS et de didanosine n'est pas recommandée en raison du risque de toxicité mitochondriale (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante de COPEGUS et de stavudine doit être évitée afin de limiter le risque de majoration de toxicité mitochondriale.

Examens de laboratoire : Les tests hématologiques et biochimiques standards (numération formule sanguine (NFS), plaquettes, ionogramme sanguin, glucose, créatininémie, tests hépatiques, uricémie) doivent être effectués chez tous les patients avant de commencer le traitement.

Les valeurs de base acceptables, pouvant être considérées comme références avant d'administrer COPEGUS sont les suivantes :

Hémoglobine ≥ 12 g/dl (femmes) ; ≥ 13 g/dl (hommes)

Les données d'efficacité et de tolérance chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC dont le nombre de CD4 est inférieur à 200/ μ l sont limitées. La prudence est donc nécessaire lors du traitement de patients ayant un faible taux de CD4.

Les examens de laboratoire sont à effectuer aux semaines 2 et 4 du traitement, puis périodiquement en fonction de l'état clinique.

Chez les femmes en âge de procréer : Les patientes doivent effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les partenaires féminines des patients de sexe masculin doivent effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt.

En cas d'hémolyse, l'acide urique peut augmenter avec COPEGUS, par conséquent les patients prédisposés doivent être étroitement surveillés quant à l'apparition potentielle d'une crise de goutte.

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

Des études d'interaction ont été conduites avec la ribavirine, en association avec le peginterféron alfa-2a, l'interféron alfa-2b et les antiacides. Les concentrations de la ribavirine sont similaires, qu'elle soit administrée seule ou avec l'interféron alfa-2b ou avec le peginterféron alfa-2a.

Toute interaction potentielle peut persister jusqu'à 2 mois (5 demi-vies de la ribavirine) après l'arrêt du traitement par COPEGUS, en raison de la longue demi-vie du produit.

Les résultats des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains et de rat ont montré que le métabolisme de la ribavirine ne fait pas intervenir les enzymes du cytochrome P450. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur enzymatique de la ribavirine. Par conséquent, le risque d'interactions liées aux enzymes du cytochrome P450 est minime.

Antiacides : La biodisponibilité de 600 mg de ribavirine a été diminuée lors d'une coadministration d'un antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la méticone ; l'aire sous la courbe (ASC_{tf}) a diminué de 14 %. Il est possible que la diminution de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à une modification du pH. Cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Analogues nucléosidiques : Il a été démontré que la ribavirine inhibe *in vitro* la phosphorylation de la zidovudine et de la stavudine. La signification clinique de ces observations est inconnue. Toutefois, ces résultats *in vitro* laissent penser que l'administration concomitante de COPEGUS avec la zidovudine ou la stavudine pourrait conduire à une augmentation de la virémie VIH plasmatique. Par conséquent, il est conseillé de surveiller étroitement les taux plasmatiques d'ARN du VIH chez les patients traités par COPEGUS en association avec l'un ou l'autre de ces deux produits. Si les taux d'ARN du VIH augmentent, l'utilisation concomitante de COPEGUS et des inhibiteurs de la transcriptase inverse doit être reconsidérée.

Didanosine (ddl) : La co-administration de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée. Elle entraîne *in vitro* une augmentation de l'exposition à la didanosine ou à son métabolite actif (didéoxyadénosine 5'-triphosphate). Des cas d'insuffisance hépatique fatale, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite et d'hyperlactatémie symptomatique ou d'acidose lactique ont été rapportés lors de l'utilisation conjointe avec la ribavirine.

Azathioprine : La ribavirine, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation de COPEGUS et de peginterféron alfa-2a en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de COPEGUS 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 qui imposeront l'arrêt de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

Patients co-infectés par le VIH et le VHC

Aucune manifestation apparente d'interaction médicamenteuse n'a été observée dans une sous-étude pharmacocinétique réalisée chez 47 patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant reçu 12 semaines de traitement. Cette étude était destinée à évaluer les effets de la ribavirine sur la phosphorylation intracellulaire de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (lamivudine et zidovudine ou lamivudine et stavudine). Toutefois, en raison d'une importante variabilité, les intervalles de confiance sont très larges. L'exposition plasmatique à la ribavirine n'a pas semblé être affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Une aggravation de l'anémie liée à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.4). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine dans un traitement par association d'antirétroviraux pré-existant. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant un antécédent d'anémie induite par la zidovudine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Données précliniques : Un risque tératogène et/ou embryotoxique significatif de la ribavirine a été démontré chez toutes les espèces animales ayant fait l'objet d'études appropriées, à des doses très inférieures à la dose recommandée chez l'homme. Des malformations du crâne, du palais, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité des effets tératogènes ont augmenté avec la dose de ribavirine. La survie des fœtus et de la descendance était réduite.

Patientes : COPEGUS est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir rubrique 4.3 et rubrique 4.4). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes. Le traitement par COPEGUS ne doit être débuté qu'après l'obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Aucune méthode contraceptive n'étant totalement fiable, il est impératif que les femmes en âge de procréer utilisent une méthode de contraception efficace pendant le traitement et dans les 4 mois qui suivent la fin du traitement ; pendant cette période, un test de grossesse doit être réalisé tous les mois. Si une grossesse survient pendant le traitement ou dans les 4 mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie du risque tératogène significatif de la ribavirine pour le fœtus.

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 féminines des patients prenant COPEGUS . La ribavirine s'accumule dans les cellules et son élimination est très lente. Lors des études chez l'animal, la ribavirine a entraîné des modifications du sperme à des doses infracliniques. On ignore si la ribavirine présente dans le sperme exercera ses effets tératogènes connus sur l'ovule fécondé. Les patients de sexe masculin ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par COPEGUS et dans les 7 mois qui suivent son arrêt. Un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition de leur partenaire à la ribavirine.

Allaitement

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

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

COPEGUS n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, le peginterféron alfa ou l'interféron alfa ou d'autres médicaments utilisés en association avec COPEGUS peuvent avoir un effet. Se référer au RCP des médicaments utilisés en association avec COPEGUS pour de plus amples informations

4.8. Effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi de la ribavirine se caractérise principalement par une anémie hémolytique qui survient au cours des premières semaines de traitement. L'anémie hémolytique peut résulter en une détérioration de la fonction cardiaque et/ou une aggravation d'une maladie cardiaque préexistante. Des augmentations des taux d'acide urique et de bilirubine indirecte associées à une hémolyse ont également été observées chez certains patients (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

Les effets indésirables listés dans cette rubrique ont été rapportés dans les études cliniques et/ou dans le cadre de la notification spontanée principalement lors de l'utilisation de COPEGUS en association avec l'interféron alfa-2a ou le peginterféron alfa-2a.

Les événements indésirables rapportés chez les patients recevant COPEGUS en association avec l'interféron alfa-2a sont identiques à ceux rapportés avec COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Se référer également au RCP des médicaments utilisés en association avec COPEGUS pour plus d'informations sur les effets indésirables de ces médicaments.

Hépatite chronique C

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a 180 µg ont été essentiellement d'intensité légère à modérée. La plupart d'entre eux n'ont pas nécessité d'interrompre le traitement.

Hépatite chronique C chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement

Globalement, le profil de tolérance de COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement était similaire à celui des patients naïfs. Dans une étude clinique chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha-2b pégylé/ribavirine, traités soit pendant 48 semaines, soit pendant 72 semaines, la fréquence d'arrêt du traitement par peginterféron alfa-2a et du traitement par COPEGUS pour cause d'effets indésirables ou d'anomalies biologiques était de 6% et 7%, respectivement dans les bras 48 semaines et de 12% et 13%, respectivement dans les bras 72 semaines. De façon similaire pour les patients avec une cirrhose ou évoluant vers une cirrhose, la fréquence d'arrêt du traitement par peginterféron alfa-2a et du traitement par COPEGUS était plus élevée dans les bras traités pendant 72 semaines (13% et 15%) que dans les bras traités pendant 48 semaines (6% et 6%). Les patients qui ont arrêté un précédent traitement par interféron alpha-2b pégylé/ribavirine à cause d'une toxicité hématologique ont été exclus du recrutement dans cette étude.

Dans une autre étude clinique, des patients non-répondeurs avec une fibrose sévère ou une cirrhose (Score d'Ishak de 3 à 6) et une numération plaquettaire initiale basse de 50 000/mm³ ont été traités pendant 48 semaines. Les anomalies hématologiques observées pendant les 20 premières semaines de l'étude ont inclus : une anémie (26 % des patients avaient un taux d'hémoglobine < 10 g/dl), une neutropénie (30% avaient un nombre absolu de neutrophiles < 750/mm³) et une thrombopénie (13% avaient une numération plaquettaire < 50 000/mm³) (voir rubrique 4.4).

Co-infection par les Virus de l'Hépatite chronique C et de l'Immunodéficience Humaine

Chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, le profil des événements indésirables cliniques rapportés avec le peginterféron alfa-2a, administré seul ou en association avec la ribavirine, a été similaire à celui enregistré chez des patients mono-infectés par le VHC. Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a, d'autres effets indésirables ont été rapportés chez ≥ 1% à ≤ 2% des patients : hyperlactatémie/acidose lactique, grippe, pneumonie, troubles émotionnels, apathie, douleurs pharyngolaryngées, chéilite, lipodystrophie acquise et chromaturie. Le traitement par peginterféron alfa-2a a été associé à des diminutions du nombre absolu de CD4 dans les 4 premières semaines de traitement, sans entraîner de diminution du pourcentage de CD4. Cette diminution du nombre de CD4 a été réversible à la suite d'une diminution posologique ou de l'arrêt du traitement. Aucun impact négatif sur le contrôle de la virémie VIH n'a été observé pendant le traitement par peginterféron alfa-2a ou durant le suivi. Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est <200/μl sont limitées (voir le RCP du peginterféron alfa-2a).

Le Tableau 4 présente les effets indésirables rapportés chez des patients ayant reçu COPEGUS principalement en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés avec COPEGUS principalement en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC

Système /organe	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥1/1000, < 1/100	Rare ≥1/10 000, < 1/1000	Très rare <1/10 000	Fréquence inconnue*
Infections et infestations		infection respiratoire haute, bronchite, candidose orale, herpès	infection respiratoire basse, pneumonie, infection urinaire, infection cutanée	endocardite, otite externe		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie neutropénie	thrombocytopénie, lymphadénopathie		pancytopénie	anémie aplasique	érythroblastopénie
Affections du système immunitaire			sarcoïdose, thyroïdite	anaphylaxie, lupus érythémateux aigu disséminé, polyarthrite rhumatoïde	purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombotique thrombocytopénique	rejet de greffe de foie et de rein, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Affections endocriniennes		hypothyroïdie, hyperthyroïdie	diabète			

Système /organe	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥1/1000, < 1/100	Rare ≥1/10 000, < 1/1000	Très rare <1/10 000	Fréquence inconnue*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie		déshydratation			
Affections psychiatriques	dépression, insomnie	altération de l'humeur, troubles de l'affect, anxiété, agressivité, nervosité, diminution de la libido	idées suicidaires, hallucinations, irritabilité	suicide, trouble psychotique		manie, troubles bipolaires, idées d'homicide
Affections du système nerveux	céphalées, vertiges, difficultés de concentration	troubles de la mémoire, syncope, faiblesse, migraine, hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, cauchemars, somnolence	neuropathie périphérique	coma, convulsions, paralysie faciale	Ischémie cérébrale	
Affections oculaires		vision floue, douleur oculaire, inflammation oculaire, xérophtalmie	hémorragie rétinienne	neuropathie optique, œdème papillaire, trouble vasculaire rétinien, rétinopathie, ulcère de la cornée	perte de la vision	décollement séreux de la rétine
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges, otalgie, acouphènes	perte d'audition			
Affections cardiaques		tachycardie, palpitations, œdème périphérique		infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, angor, tachycardie supraventriculaire, arythmie, fibrillation auriculaire, péricardite		

Système /organe	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥1/1000, < 1/100	Rare ≥1/10 000, < 1/1000	Très rare <1/10 000	Fréquence inconnue*
Affections vasculaires		bouffées vasomotrices, hypotension	hypertension	hémorragie cérébrale, vascularite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée, toux	dyspnée d'effort, épistaxis, rhinopharyngite, congestion des sinus, congestion nasale, rhinite, angine	respiration sifflante	pneumopathie interstitielle avec issue fatale, embolie pulmonaire		
Affections gastro-intestinales	diarrhée, nausée, douleurs abdominales	vomissements, dyspepsie, dysphagie, ulcération buccale, gingivorragie, glossite, stomatite, flatulences, constipation, sécheresse de la bouche	hémorragie digestive, chéillite, gingivite	ulcère gastro-duodénal, pancréatite		Colite ischémique, colite ulcéreuse, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires			dysfonction hépatique	insuffisance hépatique, cholangite, stéatose hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	alopécie, dermatite, prurit, sécheresse cutanée	rash, hypersudation psoriasique, urticaire, eczéma, trouble cutané, réaction de photosensibilisation, sueurs nocturnes			nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, angioedème, érythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgies, arthralgies	lombalgie, arthrite, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, cervicalgie, douleur musculosquelettique, crampes musculaires		myosite		rhabdomyolyse

Système /organe	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥1/1000, < 1/100	Rare ≥1/10 000, < 1/1000	Très rare <1/10 000	Fréquence inconnue*
Affections du rein et des voies urinaires						insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein		impuissance				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, frissons, douleur, asthénie, fatigue, irritabilité	douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, malaise, léthargie, bouffées de chaleur, soif				
Investigations		perte de poids				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				surdosage		

* Identifiés après la commercialisation

Constantes biologiques : Dans les essais cliniques de COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a, la majorité des cas d'anomalies des constantes biologiques a été corrigée par une modification de la posologie (voir rubrique 4.2). Sous traitement par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a, jusqu'à 2 % des patients ont présenté une élévation des ALAT qui a conduit à une modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.

L'hémolyse est la toxicité dose-limitante du traitement par la ribavirine. Une baisse de l'hémoglobine à un taux <10 g/dl a été observée à un pourcentage pouvant aller jusqu'à 15 % des patients traités pendant 48 semaines par COPEGUS 1000/1200 mg en association avec le peginterféron alfa-2a et jusqu'à 19 % des patients traités par l'association de COPEGUS avec l'interféron alfa-2a. Lorsque COPEGUS 800 mg a été associé avec le peginterféron alfa-2a pendant 24 semaines, une baisse de l'hémoglobine à un taux < 10 g/dl a été observée chez 3 % des patients. Dans la plupart des cas, l'hémoglobine a baissé dès le début de la période de traitement et s'est ensuite stabilisée, parallèlement à une augmentation compensatoire des réticulocytes.

La plupart des cas d'anémie, de leucopénie et de thrombopénie étaient peu sévères (grade 1 selon l'OMS). Des anomalies biologiques de grade 2 selon l'OMS ont été rapportées pour l'hémoglobine (4 % des patients), les leucocytes (24 % des patients) et les thrombocytes (2 % des patients). Une neutropénie modérée (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) : 749 à 500 x 10⁶ /l) ou sévère (NAPN : < 500 x 10⁶/l) a été observée respectivement chez 24 % (216/887) et 5 % (41/887) des patients recevant pendant 48 semaines COPEGUS 1000/1200 mg en association avec le peginterféron alfa-2a.

Des augmentations de l'acide urique et de la bilirubine non conjuguée associées à une hémolyse ont été observées chez certains patients traités par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a. Les valeurs sont revenues à la normale dans les 4 semaines suivant la fin du traitement. Dans de rares cas (2/755), cette observation a été associée à une manifestation clinique (crise de goutte).

Constantes biologiques chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC

Bien que les troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) aient été plus fréquents chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, la majorité d'entre eux a pu être contrôlée par une modification posologique et/ou l'administration de facteurs de croissance. Ces troubles n'ont que rarement imposé un arrêt prématuré du traitement. Parmi les patients recevant peginterféron alfa-2a seul et en association avec COPEGUS, on a observé une diminution du NAPN en-dessous de 500/mm³ chez respectivement 13% et 11%, une diminution des plaquettes en-dessous de 50 000/mm³ chez respectivement 10% et 8% et une anémie (hémoglobine < 10 g/dl) chez respectivement 7% et 14% des patients.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage de COPEGUS n'a été rapporté dans les essais cliniques. Des cas d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie ont été observés chez des personnes ayant reçu des doses 4 fois supérieures aux doses maximales recommandées. Dans la majorité de ces cas, la ribavirine a été administrée par voie intraveineuse. En raison du volume de distribution important de la ribavirine, des quantités significatives de ribavirine ne sont pas efficacement éliminées par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides (à l'exclusion des inhibiteurs de la transcriptase inverse), code ATC : J05A B04.

Mécanisme d'action

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse, qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel la ribavirine exerce ses effets contre le VHC est inconnu.

Chez les patients répondeurs atteints d'hépatite C, traités par peginterféron alfa-2a 180 µg, les taux d'ARN du VHC baissent selon une courbe biphasique. La première phase de déclin se produit dans les 24 à 36 heures qui suivent la première dose de peginterféron alfa-2a et elle est suivie d'une seconde phase de déclin qui se prolonge sur les 4 à 16 semaines suivantes chez les patients qui obtiennent une réponse prolongée. COPEGUS n'a pas eu d'effet significatif sur la cinétique virale initiale au cours des premières 4 à 6 semaines chez les patients traités par l'association de COPEGUS et d'interféron alfa-2a pegylé ou d'interféron alfa.

Des formulations orales de la ribavirine en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques dans le traitement de l'hépatite chronique C. Les résultats de ces études ont montré que la ribavirine en monothérapie ne permettait pas d'éliminer le virus de l'hépatite C (ARN du VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 à 12 mois de traitement et 6 mois de suivi.

Efficacité et sécurité clinique

COPEGUS en association avec les AAD

Se référer au RCP de l'antiviral à action directe correspondant pour une description complète des données cliniques avec une telle association. Seule la description de l'utilisation de COPEGUS avec le (peg)interféron est détaillée dans le RCP actuel.

COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a

Valeur prédictive de la réponse

Veillez-vous référer au RCP du peginterféron alfa-2a.

Résultats des études chez les patients naïfs

L'efficacité et la tolérance de l'association COPEGUS et peginterféron alfa-2a ont été établies dans deux études pivots (NV 15801 + NV 15942), qui ont inclus un total de 2405 patients. La population étudiée comprenait des patients jamais traités par interféron, avec une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des taux d'ALAT élevés et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique C. L'étude NV15961 n'a porté que sur des patients co-infectés par le VIH et le VHC (voir Tableau 13). Ces patients présentaient une infection VIH stable et le nombre moyen de CD4 était de 500/ μ l.

L'étude NV 15801 (1121 patients traités) a comparé l'efficacité de 48 semaines de traitement par peginterféron alfa-2a (180 μ g une fois par semaine) et COPEGUS (1000/1200 mg par jour) à l'efficacité de peginterféron alfa-2a utilisé en monothérapie ou de l'association interféron alfa-2b et ribavirine. L'association peginterféron alfa-2a et COPEGUS était significativement plus efficace que l'association interféron alfa-2b et ribavirine ou que peginterféron alfa-2a en monothérapie.

L'étude NV 15942 (1284 patients traités) a comparé l'efficacité de deux durées de traitement (24 semaines ou 48 semaines) et de deux doses de COPEGUS (800 mg ou 1000/1200 mg).

Les schémas thérapeutiques, la durée du traitement et les réponses virologiques des patients atteints d'une mono-infection par le VHC ou d'une co-infection par le VIH et le VHC sont présentés respectivement dans les tableaux 5, 6, 7, et 13. La réponse virologique est définie par la non-détection d'ARN du VHC avec le test COBAS AMPLICOR™ VHC, version 2.0 (limite de détection 100 copies/ml, soit l'équivalent de 50 Unités Internationales/ml) et la réponse prolongée est représentée par la non-détection d'ARN du VHC approximativement 6 mois après la fin du traitement.

Tableau 5 : Réponses virologiques dans l'ensemble de la population (incluant les patients non-cirrhotiques et cirrhotiques)

	Etude NV15942		Etude NV15801	
	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 180 μ g (N = 436) 48 semaines	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 180 μ g (N = 453) 48 semaines	Ribavirine 1000/1200 mg & Interféron alfa-2b 3 MUI (N = 444) 48 semaines	
Réponse à la fin du traitement	68 %	69 %	52 %	
Réponse prolongée tous génotypes	63 %	54 %*	45 %*	

* L'intervalle de confiance à 95 % est de 3 à 16 % p = 0,003 (Test de Cochran-Mantel-Haenszel)

Les réponses virologiques des patients mono-infectés par le VHC traités par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a, en fonction du génotype et de la charge virale initiale, et en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique rapide à la semaine 4, sont présentées respectivement dans le tableau 6 et dans le tableau 7. Les résultats de l'étude NV15942 justifient la recommandation d'un traitement en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique à la semaine 4 (voir Tableaux 1, 6 et 7).

En général, les différents schémas thérapeutiques n'ont pas été influencés par l'existence ou non d'une cirrhose ; par conséquent les recommandations de traitement pour les génotypes 1, 2 ou 3 sont indépendantes de cette caractéristique initiale.

Tableau 6 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a

	Etude NV15942				Etude NV15801	
	COPEGUS 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines	COPEGUS 1000/1200 mg & PEG-IFN alfa- 2a 180 µg 24 semaines	COPEGU S 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines	COPEGUS 1000/1200 m g & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines	COPEGUS 1000/1200 m g & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines	COPEGUS 1000/1200 m g & Interferon alfa-2b 3 MUI 48 semaines
Génotype 1	29 % (29/101)	42 % (49/118) †	41 % (102/250)	52 % (142/271)* †	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Charge virale faible	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Charge virale élevée	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Génotype 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Charge virale faible	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Charge virale élevée	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Génotype 4	0 % (0/5)	67 % (8/12)	63 % (5/8)	82 % (9/11)	77 % (10/13)	45 % (5/11)

Charge virale faible : ≤ 800 000 UI/ml

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml

* COPEGUS 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines versus COPEGUS 800 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 1,52 (1,07 à 2,17) p = 0,020 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

† COPEGUS 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines versus COPEGUS 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 24 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,12 (1,30 à 3,46) p = 0,002 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

La possibilité d'envisager une durée plus courte de traitement de 24 semaines chez les patients de génotype 1 et 4 a été étudiée en fonction d'une réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans les études NV15942 et ML17131 (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Réponse virologique prolongée en fonction d'une réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 1 et 4 après un traitement par COPEGUS en association avec le Peginterféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC

	Etude NV15942		Etude ML17131
	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a

	180 µg 24 semaines	180 µg 48 semaines	180 µg 24 semaines
Génotype 1 avec RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Charge virale faible	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Charge virale élevée	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Génotype 1 sans RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Charge virale faible	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Charge virale élevée	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Génotype 4 avec RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Génotype 4 sans RVR	(3/6)	(4/6)	-

Charge virale faible : ≤ 800 000 UI/ml

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml

RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à semaine 4 et ARN du VHC indétectable à semaine 24

Bien que limitées, les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Rechute de la réponse virologique à la fin du traitement chez la population présentant une réponse virologique rapide

	Etude NV15942		Etude NV15801
	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 24 semaines	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 48 semaines	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 48 semaines
Génotype 1 avec RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Charge virale faible	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Charge virale élevée	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Génotype 4 avec RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La possibilité de raccourcir la durée de traitement à 16 semaines chez les patients de génotype 2 ou 3 a été étudiée en fonction de la réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans l'étude NV17317 (voir Tableau 9).

Dans l'étude NV17317, chez les patients infectés par un génotype viral 2 ou 3, tous les patients ont reçu du peginterféron alfa-2a 180 µg une fois par semaine en sous cutanée et une dose de COPEGUS de 800 mg et ont été randomisés pour une durée de traitement de 16 ou 24 semaines. La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines a été plus faible (65%) que celle obtenue avec un traitement de 24 semaines (76%) (p<0,0001).

La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines et un traitement de 24 semaines a également été examinée au cours d'une analyse rétrospective dans un sous-groupe de patients qui avaient une charge virale initiale faible et dont le taux d'ARN du VHC était négatif à la semaine 4 (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Réponse virologique prolongée globale et en fonction de la réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 2 ou 3 après un traitement par COPEGUS en association avec le Peginterféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC

Etude NV17317				
	COPEGUS 800 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 16 semaines	COPEGUS 800 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 24 semaines	Différence entre les traitements Intervalle de confiance à 95%	p
Génotype 2 ou 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
Génotype 2 ou 3 avec RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Charge virale faible	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Charge virale élevée	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Charge virale faible : ≤ 800 000 UI/ml initialement

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml initialement

RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC négatif) à la semaine 4

On ne sait pas actuellement si une posologie plus élevée de COPEGUS (ex : 1000/1200 mg/jour selon le poids) conduit à des taux de réponse virologique prolongée plus élevés qu'une posologie de 800 mg/jour, lorsque la durée du traitement est réduite à 16 semaines.

Les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 16 semaines est associée à un risque plus élevé de rechute (voir Tableau 10).

Tableau 10 : Rechute de la réponse virologique après la fin du traitement chez les patients de génotype 2 ou 3 avec une réponse virologique rapide

Etude NV17317				
	COPEGUS 800 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 16 semaines	COPEGUS 800 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 24 semaines	Différence entre les traitements Intervalle de confiance à 95%	p
Génotype 2 ou 3 avec RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Charge virale faible	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Charge virale élevée	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Patients ayant une hépatite chronique C non-répondeurs à un précédent traitement

Dans l'étude MV17150, des patients qui étaient non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha-2b pégylé et ribavirine ont été randomisés dans quatre groupes différents de traitements :

- peginterféron alfa-2a 360 µg/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg/semaine pendant 60 semaines supplémentaires
- peginterféron alfa-2a 360 µg/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg/semaine pendant 36 semaines supplémentaires
- peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine pendant 72 semaines
- peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine pendant 48 semaines

Tous les patients ont reçu COPEGUS (1000 ou 1200 mg/jour) en association avec le peginterféron alfa-2a. Tous les bras de traitement comportaient un suivi de 24 semaines après l'arrêt du traitement.

L'analyse par régression multiple et l'analyse poolée des groupes de patients évaluant l'influence de la durée de traitement et l'utilisation d'une dose d'induction ont clairement identifié la durée de traitement de 72 semaines comme le facteur principal pour parvenir à une réponse virologique prolongée. Les différents taux de réponse virologique prolongée (RVP) en fonction de la durée de traitement, des données démographiques et des meilleures réponses au traitement précédent sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Réponse Virologique (RV) à la semaine 12 et Réponse Virologique Prolongée (RVP) chez les patients ayant présenté une Réponse Virologique à la semaine 12, après traitement par COPEGUS en association avec du peginterféron alfa-2a chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement par Peginterféron alpha-2b/Ribavirine

	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 360/180 ou 180 µg 72 ou 48 semaines (N = 942) Patients avec RV à la semaine 12^a (N = 876)	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 360/180 ou 180 µg 72 semaines (N = 473) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12^b (N = 100)	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 360/180 ou 180 µg 48 semaines (N = 469) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12^b (N = 57)
Population totale	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Charge virale faible	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Charge virale élevée	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Génotype 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Charge virale faible	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Charge virale élevée	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Génotype 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Charge virale faible	(2/5)	—	(1/2)
Charge virale élevée	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Statut cirrhotique			
Cirrhose	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Absence de cirrhose	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Meilleure réponse durant un précédent traitement			
Baisse de l'ARN du VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)

$\geq 2\log_{10}$			
Baisse de l'ARN du VHC $< 2\log_{10}$	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Meilleure réponse précédente manquante	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Charge virale élevée : $> 800\ 000$ UI/ml, Charge virale faible : $\leq 800\ 000$ UI/ml.

a Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte (ARN du VHC indétectable, < 50 UI/ml) à la semaine 12 ont été considérés comme présentant une réponse virologique à la semaine 12. Les patients dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la semaine 12 ont été exclus de l'analyse.

b Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte à la semaine 12 mais dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la fin du suivi ont été considérés comme étant non-répondeurs.

Dans l'étude HALT-C, des patients ayant une hépatite chronique C et une fibrose avancée ou une cirrhose non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha ou interféron alpha pégylé en monothérapie ou en association avec la ribavirine ont été traités par du peginterféron alfa-2a 180 µg par semaine et par COPEGUS 1000/1200 mg par jour. Les patients qui ont obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable après 20 semaines de traitement ont poursuivi le traitement par peginterféron alfa-2a en association avec COPEGUS pour une durée totale de traitement de 48 semaines et ont ensuite été suivis 24 semaines après la fin du traitement. La probabilité d'obtention d'une réponse virologique prolongée varie en fonction du traitement précédemment reçu (voir Tableau 12).

Tableau 12 Réponse virologique prolongée dans l'étude HALT-C en fonction du traitement précédemment reçu chez des patients non-répondeurs	
Précédent traitement	COPEGUS 1000/1200 mg & Peginterféron alfa-2a 180 µg 48 semaines
Interféron	27% (70/255)
Interféron pégylé	34% (13/38)
Interféron et ribavirine	13% (90/692)
Interféron pégylé et ribavirine	11% (7/61)

Patients VHC avec des ALAT normales

Dans l'étude NR16071, les patients VHC avec des valeurs normales d'ALAT ont été randomisés pour recevoir 180 µg/semaine de peginterféron alfa-2a et 800 mg/jour de COPEGUS pendant 24 ou 48 semaines avec une période de suivi de 24 semaines sans traitement, ou ne recevoir aucun traitement pendant 72 semaines. Les réponses virologiques prolongées rapportées dans les bras de traitement de cette étude étaient similaires à celles des bras de traitement correspondants de l'étude NV15942.

Enfants et adolescents

Dans l'étude investigateur CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), 65 enfants et adolescents (6 - 18 ans) atteints d'hépatite chronique C ont été traités par peginterféron alfa-2a 100 µg/m² une fois par semaine et COPEGUS 15 mg/kg/jour, durant 24 semaines (génotypes 2 et 3) ou 48 semaines (autres génotypes). Des données de tolérance préliminaires et limitées n'ont montré aucune différence manifeste par rapport au profil de tolérance connu de la bithérapie chez les adultes atteints d'hépatite chronique C. Mais il est important de noter que l'impact potentiel sur la croissance n'a pas été étudié. Les résultats d'efficacité étaient similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Patients co-infectés par le VIH et le VHC

Les réponses virologiques des patients traités par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a en fonction du génotype et de la charge virale initiale chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC sont présentées ci-dessous dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC

Etude NR15961					
	Interféron alfa-2a 3 MUI & COPEGUS 800 mg 48 semaines	Peginterféron alfa-2a 180 µg & Placebo 48 semaines	Peginterféron alfa-2a 180 µg & COPEGUS 800 mg 48 semaines		
Tous les patients	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*		
Génotype 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)		
Charge virale faible	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)		
Charge virale élevée	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)		
Génotype 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)		
Charge virale faible	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)		
Charge virale élevée	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)		

Charge virale faible : ≤ 800 000 UI/ml

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml

* Peginterféron alfa-2a 180 µg + COPEGUS 800 mg versus interféron alfa-2a 3MUI + COPEGUS 800 mg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%) = 5,40 (3,42 à 8,54), p< 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

* Peginterféron alfa-2a 180 µg + COPEGUS 800 mg versus Peginterféron alfa-2a 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%) = 2,89 (1,93 à 4,32), p< 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

* Interféron alfa-2a 3MUI + COPEGUS 800 mg versus Peginterféron alfa-2a 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%) = 0,53 (0,33 à 0,85), p= 0,0084 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

Une étude ultérieure (NV18209) menée chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH a comparé le traitement avec 180 µg/semaine de peginterféron alfa-2a et soit 800 mg par jour de COPEGUS, soit 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) par jour de COPEGUS pendant 48 semaines. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer de façon statistique les données d'efficacité. Les profils de tolérance dans les deux groupes COPEGUS étaient similaires au profil de tolérance connu du peginterféron alfa-2a en association à COPEGUS et ne montraient pas de différence significative, à l'exception d'une légère augmentation de l'anémie dans le bras recevant COPEGUS à dose élevée.

Ribavirine en association avec l'interféron alfa-2a

L'efficacité thérapeutique de l'interféron alfa-2a seul et en association avec la ribavirine a été comparée dans des essais cliniques chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients rechuteurs qui présentaient une hépatite chronique C prouvée sur le plan virologique, biochimique et histologique. Six mois après la fin du traitement, la réponse virologique et biochimique prolongée ainsi que l'amélioration histologique ont été évaluées.

Le taux de réponses virologiques et biochimiques prolongées a été multiplié par 10 (de 4 % à 43 % ; $p < 0,01$) chez les patients rechuteurs (M 23136; N = 99). L'efficacité de l'association thérapeutique a également été confirmée par le taux de réponses en fonction du génotype ou de la charge virale initiale du VHC. Dans les groupes association et interféron seul, les taux de réponses prolongées étaient respectivement de 28 % versus 0 % chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et de 58 % versus 8 % chez les patients infectés par le VHC de génotype non-1. De plus, l'amélioration histologique était en faveur de l'association thérapeutique.

Une étude publiée sur un petit effectif de patients, n'ayant jamais été traités (N = 40), a donné des résultats significatifs avec l'interféron alfa-2a (3 MUI 3 fois par semaine) et la ribavirine (monothérapie 6 % vs association 48 %, $p < 0,04$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose unique de COPEGUS, l'absorption de la ribavirine est rapide (T_{max} médian = 1 - 2 heures). La demi-vie moyenne d'élimination de la ribavirine après administration d'une dose unique de COPEGUS varie entre 140 et 160 heures. Les données bibliographiques sur la ribavirine montrent que l'absorption est importante, avec environ 10 % de la dose marquée retrouvés 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 approximativement linéaire entre la dose et l' ASC_{0-12h} après l'administration de doses uniques de 200 à 1200 mg de ribavirine. Après l'administration d'une dose unique de 600 mg de COPEGUS, la clairance apparente moyenne de ribavirine varie entre 22 et 29 litres/heure. Suite à l'administration de COPEGUS, le volume de distribution est environ de 4500 litres. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Il a été montré que la ribavirine présente une variabilité pharmacocinétique intra- et inter-individuelle élevée après l'administration de doses orales uniques de COPEGUS (variabilité intra-individuelle ≤ 25 % pour l'ASC comme pour la C_{max}), ce qui pourrait être dû à un important effet de premier passage et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

Distribution

Le transport de la ribavirine dans les compartiments extra-plasmatiques a été plus largement étudié dans les hématies ; il s'effectue essentiellement par l'intermédiaire d'un transporteur de nucléosides de type e_s . Ce type de transporteur est présent dans presque tous les types de cellules et expliquerait l'important volume de distribution de la ribavirine. Le rapport des concentrations de ribavirine entre le sang total et le plasma est d'environ 60/1 ; l'excès de ribavirine dans le sang total se trouve sous forme de nucléotides de la ribavirine, séquestrés dans les hématies.

Biotransformation

La ribavirine est métabolisée par deux voies : 1) une voie de phosphorylation réversible, 2) une voie de dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse des liaisons amide pour donner un métabolite carboxyacide triazolé. La ribavirine et ses deux métabolites, le carboxamide triazolé et le carboxyacide triazolé, sont excrétés par voie rénale.

Élimination

Lors d'une administration répétée, la ribavirine s'accumule massivement dans le plasma, l' ASC_{12h} étant six fois plus élevée qu'après une administration unique, selon les données de la littérature. Après une administration orale de 600 mg 2 fois par jour, l'état d'équilibre a été atteint en 4 semaines environ, avec des concentrations plasmatiques proches de 2200 ng/ml. A l'arrêt du traitement, la demi-vie était d'environ 300 h, ce qui reflète sans doute la lenteur de l'élimination à partir des compartiments extra-plasmatiques.

Effet de la nourriture : La biodisponibilité d'une dose orale unique de 600 mg de COPEGUS a été augmentée par la prise d'un repas riche en graisses. Les paramètres d'exposition à la ribavirine que sont l' ASC_{0-192h} et la C_{max} ont augmenté de 42 % et 66 %, respectivement, lorsque COPEGUS était pris avec un petit déjeuner riche en graisses au lieu d'être pris à jeun. La signification clinique des résultats de cette étude à dose unique est inconnue. L'exposition à la ribavirine après administration répétée avec de la nourriture était comparable entre les patients recevant COPEGUS avec le peginterféron alfa-2a ou la ribavirine avec l'interféron alfa-2b. Pour obtenir les concentrations plasmatiques optimales de la ribavirine, il est recommandé de prendre la ribavirine pendant un repas.

Fonction rénale : La clairance de la ribavirine est diminuée chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 50 ml/min, y compris chez les patients en insuffisance rénale au stade terminal (IRST) en hémodialyse chronique, à une valeur d'environ 30 % de la valeur observée chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur la base d'une étude avec un faible effectif de patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) et recevant des doses journalières réduites de COPEGUS de 600 mg et 400 mg respectivement, il a été observé une exposition plasmatique à la ribavirine (ASC) de 20 à 30% supérieure à celle observée chez les patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min) recevant la dose standard de COPEGUS. Chez les patients en IRST en hémodialyse chronique et ayant reçu une dose journalière de COPEGUS de 200 mg, l'exposition (ASC) moyenne à la ribavirine s'est avérée environ 20 % inférieure par rapport aux patients avec une fonction rénale normale recevant la dose journalière standard de COPEGUS de 1000/1200 mg. La ribavirine plasmatique est éliminée par hémodialyse avec un taux d'extraction d'environ 50 %. Cependant, en raison du volume de distribution important de la ribavirine, des quantités significatives de ribavirine ne sont pas efficacement éliminées de l'organisme par hémodialyse. Une augmentation de la fréquence des événements indésirables a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère recevant les doses évaluées dans cette étude.

Sur base de modélisations et simulations pharmacocinétiques, des adaptations posologiques sont recommandées chez les patients présentant une insuffisance rénale significative (voir rubrique 4.2). Il est attendu que les taux d'exposition plasmatiques à la ribavirine aux doses ajustées soient comparables à ceux atteints chez les patients ayant une fonction rénale normale recevant la dose standard de COPEGUS. La plupart des doses recommandées découlent de modélisations et simulations pharmacocinétiques et n'ont pas été étudiées lors des essais cliniques.

Fonction hépatique : La pharmacocinétique de la ribavirine à dose unique, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classification de Child-Pugh A, B ou C), est similaire à celle observée chez les sujets sains.

Personnes âgées de plus de 65 ans : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées. Toutefois, dans une étude publiée de pharmacocinétique de population, l'âge n'est pas apparu comme un facteur important pour la cinétique de la ribavirine ; le facteur déterminant est la fonction rénale.

Patients de moins de 18 ans : Se référer au RCP des médicaments indiqués en association avec COPEGUS pour cette population.

Une analyse pharmacocinétique de COPEGUS n'a pas été effectuée chez les patients de moins de 18 ans.

Pharmacocinétique de population : Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée en utilisant des concentrations plasmatiques provenant de cinq études cliniques. Alors que le poids et la race constituaient des covariables statistiquement significatifs dans le modèle de clairance, seul le facteur poids a été cliniquement significatif. La clairance a augmenté en fonction du poids, une variation entre 17,7 et 24,8 L/h étant attendue pour une gamme de poids allant de 44 à 155 kg. La clairance de la créatinine (supérieure à 34 ml/min) n'a pas modifié la clairance de la ribavirine.

Passage dans le liquide séminal : Le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. Les concentrations de ribavirine dans le liquide séminal sont environ deux fois supérieures à celles observées dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine d'une partenaire après un rapport sexuel avec un patient traité, a été estimée et demeure très limitée par rapport aux concentrations plasmatiques thérapeutiques de la ribavirine.

5.3. Données de sécurité préclinique

La ribavirine est embryotoxique et/ou tératogène, à des doses très inférieures à celles recommandées chez l'homme, chez toutes les espèces animales chez lesquelles les études ont été conduites. Des malformations du crâne, du palais, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité des effets tératogènes ont augmenté avec la dose de ribavirine. La survie des fœtus et de la descendance était réduite.

Les hématies ont constitué la cible principale de la toxicité de la ribavirine dans les études chez l'animal en particulier chez le chien et le singe. Une anémie s'observe peu après le début de l'administration, mais est rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Une anémie hypoplasique a été observée uniquement chez le rat à la dose élevée de 160 mg/kg/jour dans une étude de toxicité subaiguë.

Une leucopénie et/ou une lymphopénie ont été observées de manière régulière dans les études de toxicité par administration répétée chez le chien et les rongeurs, et de façon transitoire chez le singe lors d'une étude de toxicité subaiguë. Les études de toxicité par administration répétée chez le rat ont montré une déplétion lymphocytaire dans le thymus et/ou une déplétion des zones des ganglions lymphatiques mésentériques et des zones spléniques dépendantes du thymus (manchon lymphoïde périartériel, pulpe blanche). Après administration répétée de ribavirine chez le chien, une augmentation de la dilatation et de la nécrose des cryptes du duodénum a été observée, ainsi qu'une inflammation du petit intestin et une érosion de l'iléon.

Dans les études par administration répétée conduites chez la souris pour déterminer les effets de la ribavirine sur les testicules et le sperme, des anomalies du sperme ont été observées à des doses très inférieures aux doses thérapeutiques. A l'arrêt du traitement, la toxicité testiculaire de la ribavirine a pratiquement disparu en un ou deux cycles de spermatogenèse.

Les études de génotoxicité ont démontré que la ribavirine possède une certaine activité génotoxique. La ribavirine a été active sur l'essai de transformation *in vitro*. Une activité génotoxique a également été observée lors du test du micronoyau chez la souris (*in vivo*). Un essai de dominant létal chez le rat a été négatif, ce qui indique que si des mutations surviennent chez le rat, elles ne sont pas transmises par les gamètes mâles. La ribavirine est potentiellement cancérigène chez l'homme.

L'administration conjointe de la ribavirine et du peginterféron alfa-2a n'a pas eu d'effet toxique inattendu chez le singe. La principale modification liée au traitement était une anémie légère à modérée, réversible, dont la sévérité était supérieure à celle observée avec chacune des substances utilisées seules.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Carboxyméthylamidon sodique (type A)

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Triacétine

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 ou 56 comprimés en flacon de polyéthylène haute densité muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ROCHE

30, COURS DE L'ILE SEGUIN
92100 BOULOGNE-BILLAN COURT

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

- 3400937779531 : 14 comprimés en flacon (PEHD)
- 3400937779760 : 56 comprimés en flacon (PEHD)

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

Date de première autorisation : 21 décembre 2006

Date du dernier renouvellement : 13 novembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13 septembre 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle, réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : Le médecin devra mentionner sur l'ordonnance qu'il a donné aux patients comme aux patientes, toutes les informations concernant les risques liés à une éventuelle grossesse, et, pour les femmes traitées, que les tests de grossesse tels que précisés dans le résumé des caractéristiques du produit ont été réalisés.

