

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RIBAVIRINE SKYEPHARMA 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ribavirine. 200,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose, ovale, convexe et lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La ribavirine est indiquée dans le traitement de l'infection chronique par le Virus de l'Hépatite E chez les patients adultes ayant reçu une greffe d'organe solide, après échec de la réduction des immunosuppresseurs.

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 virale chronique E.

Traitement immunosuppresseur

En cas de traitement par des médicaments immunosuppresseur, la diminution de ces traitements qui ciblent la réponse cellulaire T est la première option à envisager. En effet, les taux de tacrolimus et les doses de corticoïdes sont plus bas chez les patients qui éliminent le virus par rapport à ceux qui restent virémiques. Environ 30% des patients vont éliminer le virus après diminution du traitement immunosuppresseur, principalement les anti-calcineurines et les inhibiteurs des mTOR. Le fait d'être sous acide mycophénolique n'influence pas les cinétiques de décroissances des charges virales chez les patients greffés d'organe solide traités par ribavirine. Aucune recommandation ne peut être donnée quant à la baisse optimale du traitement immunosuppresseur qui doit rester adapté au risque immunologique de chaque patient.

Si la réduction de la posologie des immunosuppresseurs ne conduit pas trois (3) mois après le diagnostic à la clairance du Virus de l'Hépatite E (VHE) confirmé par l'absence de ARN VHE dans le sang (NAT), le traitement par la ribavirine pourra être entrepris.

Traitement par la Ribavirine

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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. Le pelliculage protège du contact avec la ribavirine.

Posologie, durée du traitement

La posologie usuelle est de 10 mg/kg/j repartie en 2 prises par jour avec de la nourriture.

La posologie maximale est de 1 200 mg par jour.

Modification de la posologie en cas d'effets indésirables

La modification de la posologie de RIBAVIRINE SKYEPHARMA dépend des médicaments utilisés en association en particulier les immunosuppresseurs.

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 traitement par ribavirine est associé à différents effets secondaires, dont une anémie hémolytique dose-dépendante. L'introduction d'érythropoïétine doit être réalisée précocement pour éviter les transfusions globulaires.

Le tableau 1 donne les recommandations d'adaptation posologique pour l'anémie sur la base du taux d'hémoglobine et de l'état cardiaque du patient. Cette anémie est réversible par diminution de la dose de RIBAVIRINE SKYEPHARMA.

Tableau 1. Recommandations d'adaptation posologique pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement		
Constantes	Réduire la dose de RIBAVIRINE SKYEPHARMA*	Arrêter RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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

*La réduction de la dose doit être adaptée au cas par cas selon l'appréciation du prescripteur jusqu'à correction de l'anémie.

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.

Chez l'insuffisant rénal la posologie doit être adaptée selon la relation linéaire existant entre la clairance de la créatinine (CC) et la posologie journalière de ribavirine (D) à la concentration de la ribavirine d'équilibre (10 μ M) pour un intervalle de clairance à créatinine de 20 à 100 mL.min⁻¹.

$$D = (6 \times CC) + 210$$

- **D** = Dose de ribavirine en mg par jour
- **CC** = clairance de la créatinine en mL.min⁻¹

Le dosage unitaire de la ribavirine comprimé étant de 200 mg, la posologie correspondante à un dosage impair en mg par jour peuvent être obtenues en alternant la prise de la posologie supérieure à celle de la posologie immédiatement inférieure, ainsi pour une posologie de 300 mg/jour seront alternées la prise de 2 comprimés de 200 mg à celle de 1 comprimé de 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA, si nécessaire jusqu'à disparition ou diminution de la gravité de l'effet indésirable. En cas de persistance après réintroduction, le traitement par RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA.

Population pédiatrique (Utilisation chez le patient de moins de 18 ans)

L'utilisation de la ribavirine 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 la ribavirine pour le traitement de l'hépatite E dans cette population.

Une évaluation au cas par cas du bénéfice/risque concernant l'utilisation de RIBAVIRINE SKYEPHARMA chez les enfants est nécessaire.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Femmes enceintes (voir rubrique 4.4). RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA pour les contre-indications de ces produits.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant l'initiation du traitement, se référer au RCP des autres médicaments en co-prescription 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 :

L'anémie hémolytique est spécifique du traitement par la ribavirine et conséquence de son métabolisme cellulaire.

Bien que la ribavirine n'ait pas d'effets cardiovasculaires directs, l'anémie associée à la ribavirine peut entraîner une dégradation de la fonction cardiaque et/ou une aggravation des symptômes de maladie coronarienne. Ainsi, RIBAVIRINE SKYEPHARMA doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de maladie cardiaque pré-existante.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le début du traitement et surveillée 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 préexistantes, des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (essentiellement supraventriculaires) répondent généralement au traitement conventionnel, mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement.

Hypersensibilité aiguë : Si une réaction d'hypersensibilité aiguë (p. ex. urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie) apparaît, le traitement par RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA, 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. Les données sur la tolérance et l'efficacité de RIBAVIRINE SKYEPHARMA chez ces patients sont insuffisantes pour pouvoir recommander des adaptations posologiques spécifiques (voir rubrique 5.2). C'est pourquoi, des adaptations posologiques de RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 et rubrique 5.2).

VHE Patients coinfectés 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 E 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. Les patients atteints d'hépatite chronique E, coinfectés 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 coinfectés 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA. Chez ces patients coinfectés 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 (ddI).

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 coinfectés 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA en association avec d'autres médicaments doit être arrêté immédiatement en cas de décompensation hépatique.

L'administration concomitante de RIBAVIRINE SKYEPHARMA et de didanosine n'est pas recommandée en raison du risque de toxicité mitochondriale (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante de RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA sont :

- Hémoglobine : ≥ 12 g/dL (femmes) ; ≥ 13 g/dL (hommes) ;
- Plaquettes : $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$,
- Neutrophiles : $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$.

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 quatre (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 sept (7) mois qui suivent son arrêt.

En cas d'hémolyse, l'acide urique peut augmenter avec RIBAVIRINE SKYEPHARMA, 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

Toute interaction potentielle peut persister jusqu'à 2 mois (5 demi-vies de la ribavirine) après l'arrêt du traitement par RIBAVIRINE SKYEPHARMA, 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 milligrammes de ribavirine a été diminuée lors d'une co-administration d'un antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la méthicone ; 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA en association avec l'un ou l'autre de ces deux produits. Si les taux d'ARN du VIH augmentent, l'utilisation concomitante de RIBAVIRINE SKYEPHARMA et des inhibiteurs de la transcriptase inverse doit être reconsidérée.

Didanosine (ddI)

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'hyperlactémie 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 RIBAVIRINE SKYEPHARMA en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de RIBAVIRINE SKYEPHARMA avec l'azathioprine en justifie le risque, 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).

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 : La RIBAVIRINE SKYEPHARMA est contre-indiquée 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 la RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 quatre (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 quatre (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 la RIBAVIRINE SKYEPHARMA. 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 la RIBAVIRINE SKYEPHARMA et dans les sept (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

La RIBAVIRINE SKYEPHARMA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, d'autres médicaments utilisés en association avec la RIBAVIRINE SKYEPHARMA peuvent avoir un effet. Veuillez-vous reporter au RCP des médicaments utilisés en association avec la RIBAVIRINE SKYEPHARMA pour de plus amples informations.

4.8. Effets indésirables

Bien que la dose administrée dans le traitement de l'hépatite E soit en moyenne la moitié de ce qu'elle était pour l'hépatite C, le profil de sécurité d'emploi de la ribavirine est basé sur les données de pharmacovigilance recueillies dans l'indication pour le traitement de l'hépatite C en association avec les interférons.

Il 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. Il est recommandé de l'adapter en fonction de l'activité rénale (Cf ajustement posologique à la rubrique 4.2). 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 la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2a ou le peginterféron alfa-2a pour l'hépatite C.

Le Tableau 4 présente les effets indésirables rapportés chez des patients dans le cadre énoncé ci-avant.

Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec RIBAVIRINE SKYEPHARMA.						
Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue*
	≥ 1/10	≥ 1/100 à < 1/10	≥ 1/1000 à < 1/100	≥ 1/10000 à < 1/1000	< 1/10000	
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	Erythroblastopénie
Affections du système immunitaire			sarcoïdose, thyroïdite	anaphylaxie, lupus érythémateux	purpura thrombocytopénique	Rejet de greffe de foie et de rein,

Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec RIBAVIRINE SKYEPHARMA.

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue*
	≥ 1/10	≥ 1/100 à < 1/10	≥ 1/1000 à < 1/100	≥ 1/10000 à < 1/1000	< 1/10000	
				aigu disséminé, polyarthrite rhumatoïde	idiopathique, purpura thrombotique thrombocytopénique	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Affections endocriniennes		hypothyroïdie, hyperthyroïdie	diabète			
Troubles du métabolisme	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		
Affections vasculaires		bouffées vasomotrices, hypotension	hypertension	hémorragie cérébrale, vascularite		

Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec RIBAVIRINE SKYEPHARMA.

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue*
	≥ 1/10	≥ 1/100 à < 1/10	≥ 1/1000 à < 1/100	≥ 1/10000 à < 1/1000	< 1/10000	
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, chéilite, gingivite	ulcère gastro-duodéal, pancréatite		Colite ischémique, colite ulcéreuse, pigmentation de la langue
Affections hépato-biliaires			dysfonction hépatique	insuffisance hépatique, cholangite, stéatose hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	alopécie, dermatite, prurit, sécheresse cutanée	rash, hypersudation, psoriasis, 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
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	fièvre, frissons, douleur, asthénie, fatigue, irritabilité	douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal,				

Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec RIBAVIRINE SKYEPHARMA.						
Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue*
	≥ 1/10	≥ 1/100 à < 1/10	≥ 1/1000 à < 1/100	≥ 1/10000 à < 1/1000	< 1/10000	
d'administration		malaise, léthargie, bouffées de chaleur, soif				
Investigations		perte de poids				
Lésions Intoxications et complications liés aux procédures				surdosage		

* Identifiés après la commercialisation de la ribavirine dans l'indication hépatite C.

Constantes biologiques :

L'hémolyse est la toxicité dose-limitante du traitement par la ribavirine. Il est recommandé d'ajuster la posologie en fonction de la clairance rénale des patients traités (Cf. ajustement de la posologie de la ribavirine en 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT-RD).

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage de la ribavirine 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 quatre (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 : J05AB04.

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.

La ribavirine, un analogue de la guanosine, a montré une activité anti-VHE *in vitro* et *in vivo* (Debing et al., Antimicrob Agents Chemother 2014).

In vitro, la ribavirine inhibe la réplication de réplicon HEV, cette inhibition est dose dépendante et la concentration inhibitrice 50 : IC₅₀ est de 3 µM (Debing et al., 2014).

Son activité antivirale contre le VHE est incomplètement comprise mais pourrait être médiée par :

- La déplétion du pool en GTP intracellulaire (Debing et al. Antimicrob Agents Chemother 2014), démontrée *in vitro*, par une inhibition de l'IMPDH (inosine phosphate déshydrogénase) système enzymatique nécessaire à la synthèse des nucléotides du virus,
- Son action sur la réplication de l'ARN viral (Hooda et al., 2023) résultant de l'inhibition de l'ARN polymérase avec une IC₅₀ de 3.5 µM,
- Son action mutagène en se substituant au nucléoside naturel conséquence de sa parenté structurale. (Todt et al., Gut 2016), notamment sur ORF2, induisant la production de particules défectives (Meister et al., PNAS 2022).

Ces concentrations inhibitrices sont inférieures aux concentrations plasmatiques déterminées chez le transplant pour obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) : 8.5 µM (Mulder et al., 2021), 10,3 µM (Abravanel et al., 2015).

Efficacité et tolérance clinique

Les données d'efficacité dans le traitement de l'hépatite virale E **chez des patients immunodéprimés transplantés d'organe solide** reposent sur les études de cohortes rétrospectives (Kamar et al. 2020 et Gorris et al. 2021).

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la ribavirine en monothérapie comme traitement des infections chroniques à VHE (Marion et al., Transpl Infect Dis 2019 ; Kamar et al., CID 2020 ; Pischke et al., Liver Int 2013 ; Kamar et al., NEJM 2014). Le taux de réponse virologique soutenue est de 63 à 78% après 3 à 6 mois de traitement.

Une étude rétrospective multi-état EU (FR, DE, NL, BE) en 2020 portant sur 255 patients transplantés et infectés par le VHE (Kamar et al., CID 2020) a établi, après réduction du traitement immunosuppresseur, un taux de réponse virologique soutenue (RVS) de 81,2% après un traitement par la ribavirine de trois (3) mois. La Clearance du HEV est confirmée par l'absence de VHE RNA-dans le sang et fèces (PCR test spécifique des acides nucléiques du virus : NAT) six (6) mois après l'arrêt du traitement.

La prolongation de six (6) mois du traitement chez les malades ayant rechuté établie un RVS à 89.8%. (229/255).

Une méta-analyse (Gorris et al., J Virol and Hepatol, 2020) portant sur 395 patients transplantés fait état d'un RVS de 74% (IC_{95%} = 72%-84%), un deuxième traitement chez les patients ayant rechuté est efficace dans 76% des cas.

Dans une étude rétrospective portant sur 20 ans d'activité au Centre de transplantation de l'hôpital de Toulouse-Rangueil, (Kamar et al., Hepatology 2026) ont montré que 117 patients traités par ribavirine ont obtenu une clairance de l'ARN du VHE chez 103 d'entre eux (88 %), dont 18 (15 %) ont nécessité un second traitement, efficace dans 15 cas (83 %), et 7 transplantations (7 %) étaient encore en cours de traitement au moment de la publication de l'étude.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale d'une dose unique de ribavirine, 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 ribavirine 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-∞} après l'administration de doses uniques de 200 à 1200 mg de ribavirine. Après l'administration d'une dose unique de 600 mg de ribavirine, la clairance apparente moyenne de ribavirine varie entre 22 et 29 litres/heure. À la suite de l'administration de ribavirine, le volume de distribution est environ de 4'500 litres. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Il a été montré que la ribavirine présente une variabilité pharmacocinétique intra- et interindividuelle élevée après l'administration de doses orales uniques de ribavirine (variabilité intra-individuelle $\leq 25\%$ 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.

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 *es*. La ribavirine y est successivement phosphorylée en mono, di et tri phosphate (RTP). Si dans les cellules nucléées la phosphorylation est réversible, il n'en est pas de même dans les cellules anucléées comme les hématies où la ribavirine fixée reste sous forme de RTP pour la durée de vie de l'hématie. 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.

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.

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. 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 ribavirine 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 la ribavirine était prise avec un petit déjeuner riche en graisses au lieu d'être prise 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 de la ribavirine avec un traitement par interféron. 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. La clairance est réduite d'environ 30 % par rapport à la valeur observée chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur la base d'une étude portant sur 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 ribavirine, respectivement de 600 mg et 400 mg, 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 ribavirine.

Chez les patients en IRST en hémodialyse chronique et ayant reçu une dose journalière de ribavirine de 200 mg, l'exposition à la ribavirine moyenne (ASC) s'est avérée environ 20% inférieure par rapport aux patients avec une fonction rénale normale recevant la dose journalière standard de ribavirine de 1'000/1'200 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 la 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 ribavirine. 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 la RIBAVIRINE SKYEPHARMA pour cette population.

Une analyse pharmacocinétique de RIBAVIRINE SKYEPHARMA 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 significatives 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 cancérogène chez l'homme.

L'administration conjointe de la ribavirine et d'un traitement par 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 :

Inuline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry® 02F34053 rose (hypromellose, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

168 comprimés en flacon (PEHD) avec un bouchon blanc inviolable (polypropylène).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Compte tenu du risque tératogène de la ribavirine, les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés. Le pelliculage protège du contact avec la ribavirine.

Éliminer le contenu et le récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

SKYEPHARMA PRODUCTION SAS

55 RUE DU MONTMURIER

38070 SAINT-QUENTIN-FALLAVIER

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : CIP : 34009 491 910 2 4

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, en hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

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.