|  |  |
| --- | --- |
| Ribavirine  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

Se reporter au RCP du peginterféron alfa-2a ou de l'interféron alfa-2a pour plus d'informations sur les effets indésirables de ces médicaments.
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.

*Hépatite chronique C :*

Les événements indésirables le 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 alfa-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 alfa-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) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

*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 % et <= 2 % des patients : hyperlactatémie/acidose lactique, grippe, pneumonie, troubles émotionnels, apathie, acouphènes, 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 (n = 51 ; voir le RCP du peginterféron alfa-2a).

Le tableau 5 présente les effets indésirables rapportés chez des patients ayant reçu Copegus et le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a.
Ordre de fréquence des effets indésirables : 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).

|  |
| --- |
| Tableau 5 : Effets indésirables rapportés avec Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC  |
| *Système/organe*Fréquence/Effets indésirables  |
| *Infections et infestations*  |
| Fréquent  | Infection respiratoire haute, bronchite, candidose orale, herpès  |
| Peu fréquent  | Infection respiratoire basse, infection urinaire, infection cutanée  |
| Rare  | Endocardite, otite externe  |
| *Tumeurs bénignes et malignes*  |
| Peu fréquent  | Tumeur hépatique maligne  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique*  |
| Très fréquent  | Anémie  |
| Fréquent  | Thrombocytopénie, lymphadénopathie  |
| Rare  | Pancytopénie  |
| Très rare  | Anémie aplasique  |
| Fréquence inconnue\*  | Érythroblastopénie  |
| *Affections du système immunitaire*  |
| Peu fréquent  | Sarcoïdose, thyroïdite  |
| Rare  | Anaphylaxie, lupus érythémateux aigu disséminé, polyarthrite rhumatoïde  |
| Très rare  | Purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombotique thrombocytopénique  |
| Fréquence inconnue\*  | Rejet de greffe de foie et de rein, syndrome de Vogt- Koyanagi-Harada  |
| *Affections endocriniennes*  |
| Fréquent  | Hypothyroïdie, hyperthyroïdie  |
| Peu fréquent  | Diabète  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Très fréquent  | Anorexie  |
| Peu fréquent  | Déshydratation  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Très fréquent  | Dépression, insomnie  |
| Fréquent  | Altération de l'humeur, troubles de l'affect, anxiété, agressivité, nervosité, diminution de la libido  |
| Peu fréquent  | Idées suicidaires, hallucinations, irritabilité  |
| Rare  | Suicide, trouble psychotique  |
| Fréquence inconnue\*  | Manie, troubles bipolaires, idées d'homicide  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Très fréquent  | Céphalées, vertiges, difficultés de concentration  |
| Fréquent  | Troubles de la mémoire, syncope, faiblesse, migraine, hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, cauchemars, somnolence  |
| Peu fréquent  | Neuropathie périphérique  |
| Rare  | Coma, convulsions, paralysie faciale  |
| *Affections oculaires*  |
| Fréquent  | Vision floue, douleur oculaire, inflammation oculaire, xérophtalmie  |
| Peu fréquent  | Hémorragie rétinienne  |
| Rare  | Neuropathie optique, oedème papillaire, trouble vasculaire rétinien, rétinopathie, ulcère de la cornée  |
| Très rare  | Perte de la vision  |
| Fréquence inconnue\*  | Décollement séreux de la rétine  |
| *Affections de l'oreille et du labyrinthe*  |
| Fréquent  | Vertiges, otalgie  |
| Peu fréquent  | Perte d'audition  |
| *Affections cardiaques*  |
| Fréquent  | Tachycardie, palpitations, oedème périphérique  |
| Rare  | Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, angor, tachycardie supraventriculaire, arythmie, fibrillation auriculaire, péricardite  |
| *Affections vasculaires*  |
| Fréquent  | Bouffées vasomotrices  |
| Peu fréquent  | Hypertension  |
| Rare  | Hémorragie cérébrale  |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*  |
| Très fréquent  | Dyspnée, toux  |
| Fréquent  | Dyspnée d'effort, épistaxis, rhinopharyngite, congestion des sinus, congestion nasale, rhinite, angine  |
| Peu fréquent  | Respiration sifflante  |
| Rare  | Pneumopathie interstitielle avec issue fatale, embolie pulmonaire  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Très fréquent  | Diarrhée, nausée, douleurs abdominales  |
| Fréquent  | Vomissements, dyspepsie, dysphagie, ulcération buccale, gingivorragie, glossite, stomatite, flatulences, constipation, sécheresse de la bouche  |
| Peu fréquent  | Hémorragie digestive, chéilite, gingivite  |
| Rare  | Ulcère gastroduodénal, pancréatite  |
| *Affections hépatobiliaires*  |
| Peu fréquent  | Dysfonction hépatique  |
| Rare  | Insuffisance hépatique, cholangite, stéatose hépatique  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Très fréquent  | Alopécie, dermatite, prurit, sécheresse cutanée  |
| Fréquent  | Rash, hypersudation, psoriasis, urticaire, eczéma, trouble cutané, réaction de photosensibilité, sueurs nocturnes  |
| Très rare  | Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, angioedème, érythème polymorphe  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Très fréquent  | Myalgies, arthralgies  |
| Fréquent  | Lombalgie, arthrite, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, cervicalgie, douleur musculosquelettique, crampes musculaires  |
| Rare  | Myosite  |
| Fréquence inconnue\*  | Rhabdomyolyse  |
| *Affections du rein et des voies urinaires*  |
| Fréquence inconnue\*  | Insuffisance rénale, syndrome néphrotique  |
| *Affections des organes de reproduction et du sein*  |
| Fréquent  | Impuissance  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Très fréquent  | Fièvre, frissons, douleur, asthénie, fatigue, réaction au point d'injection, irritabilité  |
| Fréquent  | Douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, malaise, léthargie, bouffées de chaleur, soif  |
| *Investigations*  |
| Fréquent  | Perte de poids  |
| *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*  |
| Rare  | 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 (cf Posologie et Mode d'administration). Sous traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a, jusqu'à 2 % des patients ont présenté une élévation des ALAT qui ont 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'hémoglobinémie 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'hémoglobinémie à un taux < 10 g/dl a été observée chez 3 % des patients. Dans la plupart des cas, l'hémoglobinémie 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.