ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine Mylan 200 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de ribavirine.

Excipient (s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 15 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Corps blanc opaque portant l'inscription « riba/200 » en vert avec une coiffe blanche opaque portant l'inscription « riba/200 » en vert.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ribavirine Mylan est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chronique et doit être exclusivement utilisée dans le cadre d'une association thérapeutique avec de l'interféron alfa-2b (adultes, enfants (âgés de 3 ans ou plus) et adolescents). La ribavirine ne doit pas être utilisée en monothérapie.

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de la Ribavirine avec d'autres formes d'interféron (c.-à-d., autres que l'alfa-2b) n'a pas été établie.

Veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) de l'interféron alfa-2b pour les informations de prescription correspondant à ce produit.

Patients naïfs de traitement

Patients adultes (âgés de 18 ans et plus) : en association avec l'interféron alfa-2b, Ribavirine Mylan est indiquée dans le traitement des patients adultes atteints de tous types d'hépatite C chronique, à l'exception du génotype 1, qui n'ont pas reçu de traitement antérieur, ne présentent pas de décompensation hépatique, ont un taux élevé d'alanine aminotransférase (ALAT) et des taux sériques détectables d'ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC sérique positifs) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique (enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents) : Ribavirine Mylan est indiquée, en association avec l'interféron alfa-2b, dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 3 ans ou plus, qui sont atteints de tous types d'hépatite C chronique, à l'exception du génotype 1, qui n'ont pas reçu de traitement antérieur, ne présentent pas de décompensation hépatique, et dont le sérum est ARN-VHC positif. Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance qui peut être irréversible chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4)

Patients dont le traitement antérieur a échoué

Patients adultes : en association avec l'interféron alfa-2b, Ribavirine Mylan est indiquée pour le traitement des patients adultes souffrant d'hépatite C chronique qui ont répondu à un traitement antérieur (avec normalisation de l'ALAT à la fin du traitement) par l'interféron alpha en monothérapie, mais qui ont par la suite rechuté (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Ribavirine Mylan doit être utilisé en association avec l'interféron alfa-2b.

Se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'interféron alfa-2b pour les informations relatives à la prescription de ce produit.

Posologie

La dose de Ribavirine Mylan est établie en fonction du poids du patient (**Tableau 1**). Les gélules de ribavirine doivent être administrées par voie orale chaque jour en deux prises (une dose le matin et une dose le soir) au moment des repas.

Patients adultes :

Ribavirine Mylan doit être utilisée en association avec l'interféron alfa-2b (3 millions d'unités internationales [MUI] trois fois par semaine).

La posologie administrée doit être choisie en fonction de l'efficacité et de la sécurité d'emploi attendues du traitement combiné pour chaque patient (voir rubrique 5.1).

Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de Ribavirine Mylan	Nombre de gélules de 200 mg
<65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1000 mg	5 ^b
81 - 105	1200 mg	6 ^c
>105	1400 mg	7 ^d

^a : 2 le matin, 2 le soir

^b : 2 le matin, 3 le soir

^c : 3 le matin, 3 le soir

^d : 3 le matin, 4 le soir

Ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b :

Sur la base des résultats des études cliniques, il est recommandé de traiter les patients pendant au moins six mois. Lors des études cliniques où les patients étaient traités pendant un an, il était improbable que les patients qui ne présentaient pas de réponse virologique après six mois de traitement (taux d'ARN-VHC inférieur à la limite de détection) développent une réponse virologique prolongée (ARN-VHC inférieur à la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Durée du traitement - Patients naïfs

Génotypes Non-1 : la décision de poursuivre le traitement jusqu'à un an chez les patients ARN-VHC négatifs après six mois de traitement doit être basée sur d'autres facteurs pronostiques (par ex., âge >40 ans, sexe masculin, fibrose en pont).

Durée du traitement – Retraitement

- **Génotype 1** : Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de six mois (soit un total de un an) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif après six mois de traitement.

- Génotypes Non-1 : la décision de poursuivre le traitement jusqu'à un an chez les patients ARN-VHC négatifs après six mois de traitement doit être basée sur d'autres facteurs pronostiques (par ex., âge >40 ans, sexe masculin, fibrose en pont).

Population pédiatrique (enfants âgés de 3 ans ou plus et adolescents) :

Remarque : pour les patients qui pèsent moins de 47 kg, ou qui n'arrivent pas à avaler les gélules, il existe une solution orale de ribavirine qui devra être utilisée si cela est approprié) :

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose est déterminée en fonction du poids pour Ribavirine Mylan et en fonction de la surface corporelle pour interféron alfa-2b.

Posologie à administrer en association avec l'interféron alfa-2b chez les patients pédiatriques :

Lors des études cliniques menées chez cette population, la ribavirine et l'interféron alfa-2b ont été utilisés respectivement à des doses de 15 mg/jour et de 3 millions d'unités internationales (MIU)/m² trois fois par semaine (**Tableau 2**).

Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de Ribavirine	Nombre de gélules de 200 mg
47 - 49	600 mg	3 gélules ^a
50 - 65	800 mg	4 gélules ^b
>65	Se reporter au tableau posologique de l'adulte (Tableau 1)	

^a 1 le matin, 2 le soir

^b 2 le matin, 2 le soir

Durée du traitement chez les enfants et les adolescents

Génotype 2 ou 3 : la durée de traitement recommandée est de 24 semaines.

Modification de la dose pour tous les patients

En cas d'apparition d'effets indésirables ou d'anomalies au niveau des paramètres biochimiques pendant le traitement par Ribavirine Mylan et l'interféron alfa-2b, il convient de modifier les posologies de chaque produit si cela est approprié jusqu'à ce que les effets indésirables cessent. Des recommandations de modification des doses ont été développées lors des études cliniques (voir les recommandations de modification des posologies, **Tableau 3**). Etant donné que l'observance peut être importante pour les résultats du traitement, la dose doit être conservée aussi proche que possible de la dose standard recommandée. L'impact négatif potentiel d'une diminution de la dose de ribavirine sur les résultats d'efficacité ne peut pas être écarté.

<u>Paramètres biochimiques</u>	Diminuer uniquement la dose quotidienne de Ribavirine Mylan (voir remarque 1) si :	Diminuer uniquement la dose d'interféron alfa-2b (voir remarque 2) si :	Interrompre le traitement combiné quand la valeur ci-dessous est obtenue :**
Hémoglobine	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Adulte : hémoglobine chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie stable Population pédiatrique : sans objet (voir rubrique 4.4)	Diminution ≥ 2 g/dl du taux d'hémoglobine sur une période de 4 semaines de traitement (diminution permanente de la dose)		<12 g/dl après 4 semaines de diminution de la dose
Leucocytes	-	$<1,5 \times 10^9/l$	$<1,5 \times 10^9/l$
Neutrophiles	-	$<0,75 \times 10^9/l$	$<0,75 \times 10^9/l$
Plaquettes	-	Adulte $<50 \times 10^9/l$ Population pédiatrique $<70 \times 10^9/l$	Adulte $<25 \times 10^9/l$ Population pédiatrique $<50 \times 10^9/l$
Bilirubine – Directe	-	-	2,5 x LSN**
Bilirubine – Indirecte	>5mg/dl	-	Adulte >4 mg/dl Population pédiatrique >5 mg/dl (pendant plus de 4 semaines)
Créatinine sérique	-	-	> 2,0 mg/dl
Clairance de la créatinine	-	-	Arrêter Ribavirine Mylan si CLCr < 50 ml/minute
Alanine aminotransférase (ALT)/ Aspartate aminotransférase (ASAT)	-	-	2 x valeur initiale et >10 x LSN* ou 2 x valeurs initiales et > 10 x LNS*

* Limite supérieure de la normale

** Se reporter au RMP de l'interféron alfa-2b pour la modification de la posologie et l'arrêt du traitement

Remarque 1 : Chez les patients adultes, la 1^{ère} réduction de la dose de Ribavirine Mylan est de 200 mg/jour (sauf chez les patients recevant la dose de 1400 mg, auquel cas la réduction de la dose doit être de 400 mg/jour). Si besoin est, une 2^{ème} réduction de la dose de Ribavirine Mylan est de 200 mg/jour supplémentaires. Les patients dont la dose de Ribavirine Mylan est réduite jusqu'à 600 mg par jour reçoivent une gélule de 200 mg le matin et deux gélules de 200 mg le soir.

Chez les enfants et les adolescents traités par Ribavirine Mylan plus l'interféron alfa-2b, on devra réduire la dose de Ribavirine Mylan jusqu'à 7,5 mg/kg/jour.

Remarque 2 : Chez les patients adultes et chez les enfants et les adolescents traités par Ribavirine Mylan plus l'interféron alfa-2b, la dose d'interféron alfa-2b doit être réduite d'une demi-dose.

Populations particulières

Utilisation en cas d'insuffisance rénale : la pharmacocinétique de la ribavirine est modifiée chez les patients insuffisants rénaux en raison d'une diminution de la clairance apparente de la créatinine chez ces patients (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale chez tous les patients avant d'instaurer un traitement par Ribavirine Mylan. Les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/minute ne doivent pas être traités par Ribavirine Mylan (voir rubrique 4.3). Les patients présentant une altération de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance plus attentive visant à mettre en évidence l'apparition éventuelle d'une anémie. Si le taux de créatinine sérique devient supérieur à 2 mg/dl (**Tableau 3**), Ribavirine Mylan et le peginterféron alfa-2b/l'interféron alfa-2b doivent être interrompus.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique : il ne semble pas y avoir d'interaction pharmacocinétique entre la ribavirine et la fonction hépatique (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de Ribavirine Mylan chez les patients insuffisants hépatiques. L'utilisation de la ribavirine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une cirrhose décompensée (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les personnes âgées (65 ans ou plus) : l'âge ne semble pas avoir d'impact significatif sur la pharmacocinétique de la ribavirine. Toutefois, comme chez les patients plus jeunes, la fonction rénale doit être évaluée avant l'administration de Ribavirine Mylan (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans) : il est possible d'utiliser Ribavirine Mylan en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants de 3 ans ou plus et chez les adolescents. Le choix de la présentation dépend des caractéristiques particulières de chaque patient (voir rubrique 4.1). La tolérance et l'efficacité de Ribavirine Mylan en association avec l'interféron pegylé ou d'autres formes d'interféron (c.-à-d. autres que l'alfa-2b) n'ont pas été évaluées chez ces patients.

Patients co-infectés par le VHC et le VIH : les patients sous traitement par un INTI en association avec la ribavirine et l'interféron alfa-2b peuvent présenter un risque accru de toxicité mitochondriale, d'acidose lactique et de décompensation hépatique (voir rubrique 4.4). Veuillez également vous reporter aux informations produits correspondant à des médicaments antirétroviraux.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.
- Femmes enceintes (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.3). Ribavirine Mylan ne sera initié que si le résultat du test de grossesse effectué juste avant le début du traitement, est négatif.
- Allaitement.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un état clinique sévère.
- Patients avec insuffisance rénale chronique, patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/minute et/ou sous hémodialyse.
- Insuffisance hépatique sévère (classification Child-Pugh B ou C) ou cirrhose du foie décompensée.
- Hémodoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).
- Instauration du traitement par peginterféron alfa-2b chez les patients co-infectés VHC-VIH porteurs d'une cirrhose et d'un score de Child-Pugh ≥ 6 .

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

En raison de la co-administration avec interféron alfa-2b :

- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Système Nerveux Central (SNC) et troubles psychiatriques :

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents, traités par la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b, que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), trouble bipolaire, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec les interférons alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par la ribavirine et peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b et de suivre le patient avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si un traitement par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individuel approprié spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

L'utilisation de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b ou du peginterféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique : croissance et développement

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pegylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents. Les données à long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron pegylé/ribavirine indiquent un retard substantiel de croissance. Trente-deux pour cent des sujets (30/94) présentaient une diminution du percentile de la taille relative à l'âge > 15 percentiles cinq ans après la fin du traitement (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pegylé/ribavirine montrent également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n = 20), bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants, et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter un déficit de taille > 15 percentiles 10 à 12 ans après la fin du traitement.

Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant :

Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents (voir rubriques 4.8 et 5.1).

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance conduisant à une réduction de la taille chez certains patients.

Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, tels que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Bien que les données soient limitées, aucun effet à long terme sur la maturation sexuelle n'a été mis en évidence dans l'étude observationnelle de suivi sur 5 ans.

En raison des résultats d'études cliniques, la ribavirine administrée en monothérapie est inefficace et la ribavirine ne doit pas être utilisée seule. La sécurité et l'efficacité de cette association ont été établies uniquement après utilisation conjointe de gélules de la ribavirine et du peginterféron alfa-2b ou de l'interféron alfa-2b solution injectable.

Dans les études cliniques sur l'hépatite C chronique sélectionnées, une biopsie hépatique a été pratiquée chez tous les patients avant inclusion, mais dans certains cas (par ex., patients de génotype 2 et 3), le traitement est envisageable sans confirmation histologique. Les recommandations thérapeutiques en vigueur doivent être consultées pour évaluer si une biopsie hépatique est nécessaire avant de débiter le traitement.

Hémolyse : une chute de l'hémoglobine à < 10 g/dl a été observée chez 14 % des adultes et 7 % des enfants et adolescents traités avec la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b dans les études cliniques. Bien que la ribavirine n'exerce pas d'effets cardiovasculaires directs, l'anémie associée à la ribavirine peut se traduire par une altération de la fonction cardiaque ou une exacerbation des symptômes de la maladie coronarienne, ou les deux. Ainsi, Ribavirine Mylan doit être administré avec précautions chez les patients atteints de maladie cardiaque pré-existante (voir rubrique 4.3). L'état cardiaque doit être évalué avant le début du traitement et suivi pendant le traitement ; si une altération survient, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

Fonction cardio-vasculaire : les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

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

Modifications oculaires : la ribavirine est utilisée en traitement combiné avec les interférons alfa. Des rétinoopathies incluant des hémorragies rétiniennes, des exsudats rétiniens, des œdèmes papillaires, des neuropathies optiques et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne pouvant être à l'origine d'une perte de la vue ont été rapportées dans de rares cas lors d'un traitement combiné avec les interférons alpha. Tous les patients doivent avoir un examen ophtalmologique avant traitement. Tout patient se plaignant d'une diminution ou de la perte de la vue doit faire rapidement l'objet d'un examen ophtalmologique complet. Les patients avec des troubles oculaires préexistants (par ex., rétinoopathie diabétique ou hypertensive) doivent subir des examens ophtalmologiques périodiques durant le traitement combiné avec les interférons alpha. Le traitement combiné avec les interférons alpha doit être arrêté chez les patients développant de nouveaux troubles ophtalmologiques ou une aggravation de troubles ophtalmologiques préexistants.

Fonction hépatique : tout patient développant des anomalies significatives de la fonction hépatique au cours du traitement doit être étroitement suivi. Interrompre le traitement chez les patients qui présentent un allongement des marqueurs de la coagulation pouvant indiquer une décompensation hépatique.

Risque d'exacerbation de l'immunosuppression : des cas de pancytopenie et de myélosuppression pouvant survenir dans les 3 à 7 semaines après l'administration d'un de peginterféron et de ribavirine en association avec l'azathioprine, ont été rapportés dans la littérature. Cette myélotoxicité s'est avérée réversible dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiviral de l'hépatite C chronique et de l'azathioprine concomitante et n'est pas réapparue lorsque l'un ou l'autre des traitements a été réintroduit de façon séparée (voir rubrique 4.5).

Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent : approximativement 12 à 21 % des enfants traités par la ribavirine et interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé) ont présenté un taux de TSH (*thyroïd stimulating hormone* – thyroïdostimuline) élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez environ 4 % des autres enfants. Avant l'initiation du traitement par interféron alfa-2b, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé) ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par la ribavirine et interféron alfa-2b et en cours de traitement par la ribavirine et peginterféron alfa-2b. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (par ex., TSH).

Co-infection VHC-VIH :

Toxicité mitochondriale et acidose lactique :

Des précautions doivent être prises chez les patients VIH positifs co-infectés par le VHC et traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (en particulier ddI et ddT) et par l'association interféron alfa-2b/ribavirine. Dans cette population de patients VIH positifs recevant un schéma thérapeutique associant au moins un INTI et la ribavirine, les médecins doivent surveiller attentivement les marqueurs de toxicité mitochondriale et d'acidose lactique. En particulier :

- la co-administration de Ribavirine Mylan et de didanosine n'est pas recommandée en raison d'un risque de toxicité mitochondriale (voir rubrique 4.5).
- la co-administration de Ribavirine Mylan et de stavudine doit être évitée afin de limiter le risque de majoration de la toxicité mitochondriale.

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

Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) peuvent présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par un interféron alpha seul ou une bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients. Les autres paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à un risque plus élevé de décompensation hépatique chez les patients co-infectés incluent un traitement par la didanosine et un taux élevé de bilirubine sérique.

Les patients co-infectés recevant à la fois un traitement antirétroviral (ARV) et un traitement pour l'hépatite doivent être étroitement surveillés, le score de Child-Pugh doit être évalué pendant le traitement. Chez les patients ayant une progression de leur décompensation hépatique, le traitement de l'hépatite doit être immédiatement interrompu et le traitement ARV doit être réévalué.

Anomalies hématologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH :

Les patients co-infectés VHC-VIH recevant un traitement par peginterféron alfa-2b/ribavirine et HAART peuvent présenter un risque augmenté de développer des anomalies hématologiques (comme une neutropénie, thrombocytopénie et anémie) par rapport aux patients mono-infectés par le VHC. Bien que la majorité d'entre eux puisse être contrôlée par des réductions de dose, un suivi attentif des paramètres hématologiques doit être mis en place dans cette population de patients (voir rubrique 4.2 sous « Tests de laboratoire » et rubrique 4.8).

Les patients traités par la ribavirine et zidovudine présentent un risque augmenté de développer une anémie ; par conséquent, l'administration concomitante de la ribavirine avec la zidovudine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Patients avec un faible taux de CD4 :

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

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 avec la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b.

Affections dentaires et parodontales : des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b. De plus, lors d'un traitement à long terme par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccale. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire : les tests hématologiques et de biochimie sanguine classiques (numération formule sanguine [NFS], plaquettes, électrolytes, créatinine sérique, enzymes hépatiques, acide urique) doivent être réalisés chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les valeurs de base acceptables pour ces analyses avant l'initiation du traitement avec Ribavirine Mylan sont :

- Hémoglobine Adultes : ≥ 12 g/dl (femmes) ; ≥ 13 g/dl (hommes)
Enfants et adolescents : ≥ 11 g/dl (filles) ; ≥ 12 g/dl (garçons)
- Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$

Les analyses de laboratoire doivent être effectuées aux semaines de traitement 2 et 4, puis périodiquement en fonction de l'état clinique. L'ARN-VHC doit être dosé périodiquement pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Chez les patientes en âge de procréer : les patientes doivent effectuer chaque mois un test de grossesse pendant le traitement et pendant les quatre mois qui suivent son arrêt. Les partenaires des patients traités doivent effectuer chaque mois un test de grossesse pendant la durée du traitement et pendant les sept mois qui suivent son arrêt (voir rubrique 4.6).

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

Utilisation chez les patients atteints de désordres héréditaires rares : chaque gélule de Ribavirine Mylan contient 15 mg de lactose. Les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience de la β -galactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Les résultats des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains et de rat ont montré qu'aucun enzyme de type cytochrome P450 n'intervenait dans le métabolisme de la ribavirine. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes de type cytochrome P450. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur enzymatique de la ribavirine. Par conséquent, le risque d'interactions sur l'enzyme P450 est faible.

La ribavirine, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation d'interférons alpha pégylés et de ribavirine en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de la ribavirine avec l'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres hématologiques durant l'association à l'azathioprine afin d'identifier les signes de myélotoxicité, lesquels imposeront l'arrêt de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

Aucune étude d'interaction n'a été conduite entre la ribavirine et d'autres médicaments, à l'exception de peginterféron alfa-2b, interféron alfa-2b et des antiacides.

Interféron alfa-2b : aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre la ribavirine et peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

Antiacide : la biodisponibilité de 600 mg de la ribavirine a été diminuée lors d'une co-administration d'antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la siméticone ; l'aire sous la courbe (ASC_{0-t}) a diminué de 14 %. Il est possible que la diminution de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à un pH modifié. Cette interaction n'a pas été considérée comme significative en clinique.

Analogues nucléosidiques : quelques cas d'acidose lactique sont survenus lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association avec d'autres nucléosides. Sur le plan pharmacologique, la ribavirine augmente *in vitro* les métabolites phosphorylés des nucléosides de type purine. Cette activité peut potentialiser le risque d'acidose lactique induite par les analogues nucléosidiques de type purine (par ex., didanosine ou abacavir). La co-administration de Ribavirine Mylan et de didanosine n'est pas recommandée. Il a été rapporté des cas de toxicité mitochondriale, notamment d'acidose lactique et de pancréatite, pouvant être fatales (voir rubrique 4.4).

L'exacerbation de l'anémie liée à la ribavirine a été rapportée lors de l'administration de zidovudine comme traitement anti-rétroviral du VIH bien que le mécanisme exact reste non élucidé. L'utilisation concomitante de la ribavirine avec la zidovudine n'est pas recommandée en raison du risque augmenté d'anémie (voir rubrique 4.4). Dans le cas d'un traitement anti-rétroviral (ARV) déjà mis en place et comportant de la zidovudine, le remplacement de celle-ci doit être pris en compte. Cela est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents d'anémie induits par la ribavirine.

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

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

Des résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature au sujet de la co-administration d'abacavir et de ribavirine. Certaines données suggèrent que les patients co-infectés par les virus du VIH et du VHC recevant un traitement ARV comprenant de l'abacavir peuvent être à risque de présenter un taux de réponse plus faible au traitement par interféron pégylé/ribavirine. Des précautions doivent être prises quand ces deux médicaments sont co-administrés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Patientes : Ribavirine Mylan est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir rubriques 4.3 et 5.3). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes (voir rubrique 5.3). Le traitement par Ribavirine Mylan ne doit être débuté qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant quatre mois après son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les quatre mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie qu'il existe un risque tératogène significatif.

Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines : toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par Ribavirine Mylan (voir rubriques 4.3 et 5.3). La ribavirine s'accumule dans l'espace intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. On ne sait pas si la ribavirine présente dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques chez l'embryon/fœtus humain. Bien que le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de père traité, n'ait pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier, les hommes ou

leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à sept mois après son arrêt. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition à la ribavirine de leur partenaire.

Grossesse

Ribavirine Mylan est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement :

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

Fertilité :

Données précliniques :

- Fertilité : chez l'animal, la ribavirine a des effets réversibles sur la spermatogenèse (voir rubrique 5.3).
- Effet tératogène : un effet tératogène et/ou embryotoxique marqué de la ribavirine a été mis en évidence dans toutes les espèces animales étudiées, et ce à des doses aussi faibles que le vingtième de la dose recommandée chez l'homme (voir rubrique 5.3).
- Effet génotoxique : la ribavirine est génotoxique (voir rubrique 5.3).

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

Ribavirine Mylan n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; cependant, peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b utilisé en association peut avoir un effet. Ainsi, les patients qui présentent fatigue, somnolence ou confusion pendant le traitement doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Patients adultes :

La sécurité de la ribavirine en général a été évaluée à partir des données issues de quatre études cliniques chez des patients sans exposition préalable à l'interféron (patients naïfs à l'interféron) : deux études sur la ribavirine en association avec interféron alfa-2b, deux études sur la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b.

Les patients qui sont traités avec interféron alfa-2b et la ribavirine après une rechute à un traitement à base d'interféron ou qui sont traités pour une période plus courte sont susceptibles d'avoir un meilleur profil de sécurité que celui décrit ci-dessous.

Les effets indésirables répertoriés dans le **Tableau 4** sont issus des études cliniques chez des patients adultes naïfs traités pendant 1 an ou de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Un certain nombre d'effets indésirables, généralement attribués à un traitement par interféron mais ayant été rapportés dans le cadre d'un traitement de l'hépatite C (en association avec la ribavirine) sont également répertoriés pour information dans le **Tableau 4**. Aussi, se référer aux RCPs de peginterféron alfa-2b et de l'interféron alfa-2b pour les réactions indésirables pouvant être attribuées à une monothérapie par interférons. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de la ribavirine avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b	
Systèmes d'organe	Effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire, bronchite, Herpès Simplex, sinusite, otite moyenne, rhinite, infection du tractus urinaire
Peu fréquent :	Infection au point d'injection, infection du tractus respiratoire inférieur
Rare :	Pneumonie*
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
Très rare :	Anémie aplasique*
Fréquence indéterminée :	Erythroblastopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	Hypersensibilité au produit
Rare :	Sarcoïdose*, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée)
Fréquence indéterminée :	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus érythémateux systémique, vasculite, réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction/anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	Diabète, hypertriglycémie*
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Dépression, anxiété, instabilité émotionnelle, insomnie
Fréquent :	Idées suicidaires, psychoses, comportement agressif, confusion, agitation, colère, altération de l'humeur, comportement anormal, nervosité, troubles du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent :	Tentative de suicide, attaque de panique, hallucination
Rare :	Trouble bipolaire*
Très rare :	Suicide*
Fréquence indéterminée :	Idées d'homicide*, manie*, altération de l'état mental
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements, bouche sèche, concentration altérée
Fréquent :	Amnésie, trouble de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, paresthésie, dysphonie, perte du goût, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertonie, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent :	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare :	Crises d'épilepsie (convulsions)*
Très rare :	Hémorragie cérébro-vasculaire*, ischémie cérébro-vasculaire*, encéphalopathie*, polyneuropathie*
Fréquence indéterminée :	Paralysie faciale, mononeuropathies
Affections oculaires	

Fréquent :	Troubles visuels, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, sécheresse oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes*, rétinopathies (incluant œdème maculaire)*, occlusion de l'artère rétinienne*, occlusion de la veine rétinienne*, névrite optique*, œdème de la papille*, perte de l'acuité visuelle ou du champ visuel*, exsudats rétiens
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertiges, perte/altération de l'audition, acouphènes, otalgie
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitation, tachycardie
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
Rare :	Cardiomyopathie, arythmie*
Très rare :	Ischémie cardiaque*
Fréquence indéterminée :	Epanchement péricardique*, péricardite*
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare :	Vascularite
Très rare :	Ischémie périphérique*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée, toux
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires*, pneumopathie*, pneumopathie interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale
Fréquent :	Stomatite ulcéreuse, stomatite, ulcération de la bouche, colite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien*, glossite, chéilite, distension abdominale, saignement gingival, gingivite, selles moles, troubles dentaires, constipation, flatulence
Peu fréquent :	Pancréatite, douleur orale
Rare :	Colite ischémique
Très rare :	Rectocolite hémorragique*
Fréquence indéterminée :	Trouble parodontique, trouble dentaire, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hépatomégalie, jaunisse, hyperbilirubinémie*
Très rare :	Hépatotoxicité (y compris fatale)*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, prurit, peau sèche, rash
Fréquent :	Psoriasis, psoriasis aggravé, eczéma, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, rash érythémateux, sueurs nocturnes, hyperhydrose, dermatite, acné, furoncle, érythème, urticaire, affections cutanées, contusion, sudation augmentée, texture anormale des cheveux, troubles de l'ongle*
Rare :	Sarcoïdose cutanée
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*, érythème multiforme*

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Peu fréquent :	Douleur osseuse, faiblesse musculaire
Rare :	Rhabdomyolyse*, myosite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare :	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale*
Très rare :	Syndrome néphrotique*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée, douleur mammaire, troubles ovariens, troubles vaginaux. <u>Homme</u> : impuissance, prostates, dysfonctionnement érectile. Trouble sexuel (non spécifié)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, inconfort thoracique, œdème périphérique, malaise, douleur au point d'injection, sentiment d'état anormal
Peu fréquent :	Œdème du visage
Rare :	Nécrose au point d'injection
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids
Fréquent :	Souffle sibilant

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

Une diminution de l'hémoglobininémie de > 4 g/dl a été observée chez 30 % des patients traités par la ribavirine et peginterféron alfa-2b et chez 57 % des patients traités par la ribavirine et interféron alfa-2b. L'hémoglobininémie a chuté en dessous de 10 g/dl chez au plus 14 % des patients adultes et 7 % des enfants et adolescents traités par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b.

La plupart des cas d'anémies, de neutropénies, et de thrombopénies ont été peu sévères (critères OMS 1 ou 2). Il y a eu des cas de neutropénie plus sévère chez les patients traités avec les gélules de ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b (critère OMS 3 : 39 parmi 186 [21 %] ; et critère OMS 4 : 15 parmi 186 [7 %]) ; des leucopénies de grade 3 selon les critères OMS ont également été rapportées chez 7 % des patients de ce groupe de traitement.

Lors des études cliniques, une élévation des valeurs de l'acide urique et de la bilirubine indirecte associée à une hémolyse a été observée chez certains patients traités par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, mais les valeurs sont revenues à leur niveau de base quatre semaines après la fin du traitement. Parmi ces patients présentant des concentrations élevées en acide urique, très peu de patients traités avec l'association ont développé une crise de goutte, aucun n'a nécessité une modification de la posologie ou une sortie d'étude.

Patients co-infectés VHC-VIH :

Chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b, les autres effets indésirables (non rapportés chez les patients mono-infectés) rapportés dans les études avec une fréquence $> 5\%$ ont été : candidose orale (14 %), lipodystrophie acquise (13 %), lymphocytes CD4 diminués (8 %), appétit diminué (8 %), gamma glutamyl transférase augmentées (9 %), douleurs dorsales (5 %), amylase sérique augmentée (6 %), acide lactique sanguin augmenté (5 %), hépatite cytolitique (6 %), lipase augmentée (6 %) et douleur dans les membres (6 %).

Toxicité mitochondriale :

Une toxicité mitochondriale et une acidose lactique ont été rapportées chez les patients VIH-positifs recevant un traitement INTI en association avec de la ribavirine pour leur co-infection VHC (voir rubrique 4.4).

Paramètres biologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH :

Bien que les toxicités hématologiques de type neutropénie, thrombocytopénie et anémie surviennent plus fréquemment chez les patients co-infectés VHC-VIH, la majorité a pu être contrôlée par des modifications de doses et a rarement nécessité des arrêts prématurés de traitement (voir rubrique 4.4). Des anomalies hématologiques ont été plus fréquemment rapportées chez des patients recevant la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b que chez les patients recevant la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Dans l'Etude 1 (voir rubrique 5.1), il a été observé des diminutions des taux absolus de neutrophiles en dessous de 500 cellules/mm³ chez 4 % des patients (8/194) et des plaquettes en dessous de 50 000/mm³ chez 4 % des patients (8/194) recevant les gélules de ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b. Une anémie (hémoglobine < 9,1 g/dl) a été rapportée chez 12 % des patients (23/194) traités avec la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b.

Baisse des lymphocytes CD4 :

Le traitement par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b a été associé avec des diminutions des taux absolus de cellules CD4+ au cours des 4 premières semaines sans réduction du pourcentage de cellules CD4+. La diminution des taux de cellules CD4+ a été réversible dès la réduction de dose ou l'arrêt du traitement. L'utilisation de la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b n'a pas eu d'impact négatif sur le contrôle de la charge virale VIH pendant le traitement ou la période de suivi. Les données de tolérance (N = 25) disponibles chez les patients co-infectés ayant un taux de cellules CD4+ < 200/μl sont limitées (voir rubrique 4.4).

Veillez vous 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 avec la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b.

Population pédiatrique :

En association avec le peginterféron alfa-2b

Dans une étude clinique portant sur 107 enfants et adolescents (âgés de 3 à 17 ans) traités par peginterféron alfa-2b en association avec la ribavirine, des modifications de dose ont été nécessaires chez 25 % des patients, le plus souvent pour cause d'anémie, de neutropénie ou de perte de poids. En général, le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance. Pendant le traitement combiné par interféron pégylé alfa-2b et la ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille chez certains patients (voir rubrique 4.4). La perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient très fréquentes au cours du traitement (entre le début et la fin du traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient de 15 percentiles et de 8 percentiles respectivement) et la vitesse de croissance était inhibée (était <3ème percentile chez 70 % des patients).

À la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance <3ème percentile). Quarante-deux enfants sur 107 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme sur 5 ans. Les effets sur la croissance ont été moindres chez les enfants traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de la taille relative à l'âge ont diminué de 1,3 et 9,0 percentiles, parmi les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, 24 % des enfants (11/46) traités pendant 24 semaines et 40 % des enfants (19/48) traités pendant 48 semaines ont eu une diminution > 15 percentiles de la taille relative à l'âge, par

comparaison aux percentiles de base avant traitement. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, une diminution supérieure à 30 percentiles de la taille relative à l'âge a été observée chez 11 % des enfants (5/46) traités pendant 24 semaines et chez 13 % des enfants (6/48) traités pendant 48 semaines. Pour le poids, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles du poids relatif à l'âge ont diminué de 1,3 et 5,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Pour l'IMC, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de l'IMC relatif à l'âge, ont diminué de 1,8 et 7,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. La diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubères. La diminution de la taille, du poids et du Z-score d'IMC observée pendant la phase de traitement comparée à une population normative n'a pas totalement été récupérée à la fin de la période de suivi à long terme chez les enfants traités pendant 48 semaines (voir rubrique 4.4).

Dans la phase de traitement de cette étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80 %), les céphalées (62 %), la neutropénie (33 %), la fatigue (30 %), l'anorexie (29 %) et l'érythème au point d'injection (29 %). Seul 1 sujet a arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (thrombocytopenie). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7 % (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1 %), douleur aux extrémités (1 %), céphalées (1 %), neutropénie (1 %) et fièvre (4 %). Les effets indésirables importants suivants ont apparus pendant le traitement dans cette population : la nervosité (8 %), l'agressivité (3 %), la colère (2 %), la dépression/humeur dépressive (4 %) et l'hypothyroïdie (3 %) ; 5 sujets ont reçu un traitement par lévothyroxine pour hypothyroïdie/TSH élevée.

En association avec l'interféron alfa-2b

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants et adolescents de 3 à 16 ans traités par l'association interféron alfa-2b et la ribavirine, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et qu'une diminution du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44^{ème} percentile qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (78^{ème} percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter un déficit de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Durant le traitement combiné par interféron alfa-2b et la ribavirine, d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicide au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et difficultés de concentration sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés listés dans le **Tableau 5** sont issus des deux études cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent utilisant la ribavirine associée à l'interféron alfa-2b ou au peginterféron alfa-2b. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents	
Systèmes d'organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection virale, pharyngite
Fréquent :	Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoque, otite moyenne, sinusite, abcès dentaire, grippe, herpès buccal, Herpès Simplex, infection du tractus urinaire, vaginite, gastroentérite
Peu fréquent	Pneumonie, ascaridiase, oxyurose, zona, cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent :	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes	
Très fréquent :	Hypothyroïdie
Fréquent :	Hyperthyroïdie, virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquent :	Hypertriglycéridémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Dépression, insomnie, instabilité émotionnelle
Fréquent :	Rêves suicidaires, agressivité, confusion, instabilité émotionnelle, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, troubles du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Peu fréquent :	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence, troubles de l'attention, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent :	Néuralgie, léthargie, hyperactivité psychomotrice
Affections oculaires	
Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales
Peu fréquent :	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent :	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent :	Pâleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent :	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	

Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent :	Respiration sifflante, inconfort nasal
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissement, diarrhée, nausée
Fréquent :	Ulcération buccale, stomatite ulcéreuse, stomatite, stomatite aphteuse, dyspepsie, chéilite, glossite, reflux gastro-œsophagien, trouble rectal, trouble gastro-intestinal, constipation, selles moles, douleur dentaire, affection dentaire, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent :	Gingivite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent :	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, rash
Fréquent :	Prurit, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, hyperhydrose, acné, affections cutanées, troubles de l'ongle, décoloration cutanée, peau sèche, érythème, contusion
Peu fréquent :	Trouble de la pigmentation, dermatite atopique, exfoliation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Douleur de l'extrémité, douleur dorsale, contracture musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire, protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	<u>Fille</u> : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, troubles vaginaux. <u>Garçon</u> : douleur testiculaire
Peu fréquent :	<u>Fille</u> : dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, érythème au point d'injection, douleur au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, œdème, douleur, prurit au point d'injection, rash au point d'injection, sécheresse au point d'injection, sensation de froid
Peu fréquent :	Inconfort dans la poitrine, douleur du visage, induration au point d'injection
Investigations	
Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent :	Élévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent :	Anticorps anti-thyroïde positifs
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent :	Lacération cutanée
Peu fréquent :	Contusion

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenus au cours de l'étude clinique associant la ribavirine et peginterféron alfa-2b étaient d'intensité légère ou modérée. La diminution de

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

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

4.9 Surdosage

Lors des études cliniques avec la ribavirine utilisée en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, le surdosage maximum rapporté a été une dose totale de 10 g de la ribavirine (50 gélules à 200 mg) et 39 MUI d'interféron alfa-2b (13 injections sous-cutanées de 3 MUI chacune) en une journée chez un patient dans le cadre d'une tentative de suicide. Le patient a été placé en observation pendant deux jours en service de réanimation, sans qu'aucune réaction indésirable associée au surdosage n'ait été notée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral direct, nucléoside et nucléotides (excl. inhibiteurs de la transcriptase réverse), code ATC : J05A B04

Mécanisme d'action

La ribavirine (Ribavirine Mylan) est un analogue nucléosidique de synthèse qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b exerce ses effets contre le VHC est inconnu. Des formulations orales de la ribavirine en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs études cliniques dans le traitement de l'hépatite C chronique. Les résultats de ces études ont montré que la ribavirine en monothérapie ne permettait pas d'éliminer la charge virale (ARN-VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 et 12 mois de traitement et 6 mois de suivi.

Etudes d'efficacité et de sécurité cliniques Population adulte

L'utilisation de la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b a été évaluée au cours de plusieurs études cliniques. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage positif « VHC-ARN polymérase chain reaction » (PCR) (> 30 IU/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

Patients naïfs

Trois études ont évalué l'utilisation de l'interféron chez les patients naïfs, deux avec la ribavirine + interféron alfa-2b (C95-132 et I95-143) et une avec la ribavirine + peginterféron alfa-2b (C/I98-580). Dans tous les cas le traitement était d'un an avec un suivi de six mois. La réponse virologique prolongée à la fin du suivi était significativement plus élevée lorsque les gélules de ribavirine étaient ajoutées à l'interféron alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0,001$).

Lors des études cliniques C95-132 et I95-143, il a été prouvé que l'association la ribavirine + interféron alfa-2b était significativement plus efficace que l'interféron alfa-2b en monothérapie (réponse prolongée multipliée par deux). Le traitement combiné diminue également le taux de rechute. Cela était vrai pour tous les génotypes du VHC, particulièrement le génotype 1, pour lequel le taux de rechute était diminué de 30 % par rapport à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

Dans l'étude clinique C/I98-580, 1 530 patients naïfs ont été traités pendant un an avec l'une des posologies suivantes :

- Ribavirine (800 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) (n = 511).
- Ribavirine (1 000/1 200 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine pendant un mois puis 0,5 microgramme/kg/semaine pendant 11 mois) (n = 514).
- Ribavirine (1 000/1 200 mg/jour) + interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) (n = 505).

Dans cette étude, l'association la ribavirine et peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) était significativement plus efficace que l'association la ribavirine et interféron alfa-2b, en particulier chez les patients infectés par un Génotype 1. La réponse prolongée était évaluée par le taux de réponse six mois après l'arrêt du traitement.

Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Cependant, il a été montré que les taux de réponse dans cette étude étaient dépendants de la dose de la ribavirine administrée en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b. Chez les patients qui recevaient > 10,6 mg/kg de la ribavirine (dose de 800 mg pour un patient type de 75 kg), indépendamment du génotype ou de la charge virale, les taux de réponse étaient significativement supérieurs par rapport à ceux des patients qui recevaient ≤ 10,6 mg/kg de la ribavirine (**Tableau 6**), alors que les taux de réponse des patients qui recevaient > 13,2 mg/kg de la ribavirine étaient encore supérieurs.

Génotype du VHC	Dose de la ribavirine (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tous les génotypes	Tous	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Génotype 1	Tous	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Génotype 1 ≤ 600 000 UI/ml	Tous	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Génotype 1 > 600 000 UI/ml	Tous	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	Tous	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

I/R Ribavirine (1 000/1 200 mg) + interféron alfa-2b (3 MUI)

Dans une étude séparée, 224 patients de génotype 2 ou 3 ont reçu en sous-cutané, une fois par semaine pendant 6 mois, 1,5 microgrammes/kg de peginterféron alfa-2b, en association avec la ribavirine, 800 mg-1 400 mg par voie orale (posologie adaptée au poids corporel, seulement 3 patients avec un poids > 105 kg ont reçu une dose de 1 400 mg) (**Tableau 7**). 24 % des patients présentaient une fibrose septale ou une cirrhose (score de Knodell 3/4).

Peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg une fois par semaine en association avec la ribavirine 800 – 1 400 mg/jour
--

	Réponse en fin de traitement	Réponse virologique prolongée	Rechute
Tous sujets	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC de génotype 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC de génotype 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

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

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

Dans une étude non-comparative, 235 patients de génotype 1 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/ml) ont reçu peginterféron alfa-2b, 1,5 microgrammes/kg, en sous-cutané, une fois par semaine en association avec la ribavirine adapté au poids. Le taux global de réponse prolongée après traitement de 24 semaines a été de 50 %. 41% des sujets (97/235) ont eu des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables aux 4^{ème} et 24^{ème} semaines de traitement. Dans ce sous-groupe, le taux de réponse virologique prolongée a été de 92 % (89/97). Le pourcentage important de réponse virologique prolongée obtenu dans ce sous-groupe de patients a été mis en évidence lors d'une analyse intermédiaire (n=49) et confirmé de façon prospective (n=48).

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

Une large étude randomisée a comparé la tolérance et l'efficacité d'un traitement de 48 semaines par peginterféron alfa-2b/ribavirine administré selon deux schémas thérapeutiques [peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg et peginterféron alfa-2b 1 µg/kg en sous-cutané une fois par semaine dans les deux cas en association à la ribavirine 800 à 1 400 mg par jour par voie orale (en deux prises)] et par peginterféron alfa-2a 180 µg en sous-cutané une fois par semaine en association à la ribavirine 1 000 à 1 200 mg par jour par voie orale (en deux prises) chez 3 070 adultes naïfs de tout traitement présentant une hépatite C chronique de génotype 1. La réponse au traitement était évaluée par la Réponse Virologique Prolongée (RVP), définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (voir Tableau 8).

Tableau 8 Réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement, réponse à la fin du traitement, taux de rechute* et réponse virologique prolongée (RVP)

Groupe de traitement	% (nombre) de patients		
	peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirine	peginterféron alfa-2b 1 µg/kg + ribavirine	peginterféron alfa-2a 180 µg + ribavirine
ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Réponse à la fin du traitement	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)

Rechute	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVP	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
RVP chez les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

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

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

Prédictibilité de la réponse virologique prolongée chez les patients naïfs

La réponse virologique à la 12^{ème} semaine est définie comme une diminution d'au moins 2 logs de la charge virale ou un niveau indétectable d'ARN-VHC. La réponse virologique à la 4^{ème} semaine est définie comme une diminution d'au moins 1 log de la charge virale ou un niveau indétectable d'ARN-VHC. Les réponses à la 4^{ème} semaine de traitement et à la 12^{ème} semaine de traitement se sont avérées être des facteurs prédictifs de réponse prolongée (Tableau 9).

Tableau 9	Valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement combiné par peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/ ribavirine 800-1 400 mg					
	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la 4 ^{ème} semaine de traitement	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive négative	Réponse à la semaine de traitement	Réponse prolongée	Valeur prédictive positive
Génotype 1*						
A la 4^{ème} semaine*** (n=950)						
ARN-VHC négatif	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
A la 12^{ème} semaine*** (n=915)						
ARN-VHC négatif	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)

ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	206	205	N/A [†]	709	402	57 % (402/709)
Génotype 2, 3**						
A la 12^{ème} semaine (n= 215)						
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

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

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

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

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

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le **Tableau 10** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la ribavirine (800 mg/jour) en association avec peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine) ou la ribavirine 1 (800 mg/jour) en association avec interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adapté en fonction du poids) en association avec peginterféron alfa-2b (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) soit de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adapté en fonction du poids) en association avec interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 10 Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Ribavirine (800 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine)	Ribavirine (800 mg/jour) + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine)	Valeur p ^a	Ribavirine (800-1 200 mg/jour) ^d + peginterféron alfa-2b (100 ou 150 ^c µg/semaine)	Ribavirine (800-1 200 mg/jour) ^d + interféron alfa-2b (3MUI 3 fois par semaine)	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur p basé sur le test du Chi 2.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine de peginterféron alfa-2b et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine de peginterféron

alfa-2b.

d : posologie de la ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1 000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1 200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Réponse histologique

Des biopsies hépatiques ont été effectuées avant et après le traitement dans le cadre de l'Etude 1 et étaient disponibles pour 210 des 412 sujets (51 %). Parmi les patients traités par la ribavirine en association avec peginterféron alfa-2b, il a été observé une diminution du score Métavir et du score Ishak. Cette diminution était significative pour les patients répondeurs (-0,3 pour Métavir et -1,2 pour Ishak) et stable pour les patients non-répondeurs (-0,1 pour Métavir et -0,2 pour Ishak). En terme d'activité, il a été observé une amélioration chez environ un tiers des répondeurs prolongés et aucune détérioration. Il n'y a pas eu de bénéfice en terme d'amélioration de la fibrose dans cette étude. La stéatose a été significativement améliorée chez les patients infectés par un virus VHC de génotype 3.

Patients préalablement traités

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

Dans une étude non-comparative, 2293 patients avec une fibrose modérée à sévère en échec à un précédent traitement par un interféron alpha en association avec la ribavirine ont été retraités par peginterféron alfa-2b, 1,5 microgramme/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine, en association avec la ribavirine adapté au poids. Un échec à un précédent traitement a été défini comme une rechute ou une non-réponse (ARN-VHC positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement).

Les patients ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement ont poursuivi leur traitement pendant 48 semaines et ont été suivis pendant 24 semaines après la fin de leur traitement. La réponse à la 12^{ème} semaine a été définie comme un niveau indétectable d'ARN-VHC après 12 semaines de traitement. La réponse virologique prolongée (RVP) est définie comme un niveau d'ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (Tableau 11).

Tableau 11 Taux de réponse virologique prolongée (RVP) lors d'un retraitement après échecs à un précédent traitement

	Patients avec un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12 ^{ème} semaine de traitement et RVP après retraitement				
	interféron alpha/ribavirine		peginterféron alpha/ribavirine		Population totale*
	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	RVP % (n/N) IC 99 %
Tous les sujets	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5 ; 23,9
Réponse précédente					
Rechute	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 32,8 ; 42,6
Génotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Génotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2 ; 15,9
Génotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7 ; 12,1
Génotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0

Génotype					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
Score de fibrose METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Charge Virale Initiale					
Forte Charge Virale (> 600 000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1 ; 19,1
Faible Charge Virale (≤ 600 000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR : Non-répondeur défini par un taux d'ARN-VHC sérique/plasmatique positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement.

L'ARN-VHC plasmatique a été mesuré par un laboratoire central utilisant une méthode quantitative non commercialisée par polymerase chain reaction

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

Globalement, approximativement 36 % (621/2 286) des patients avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables à la 12^{ème} semaine de traitement, taux mesurés en utilisant une méthode non commercialisée (limite de détection : 125 UI/ml). Dans ce sous-groupe, une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 56 % des patients (463/823). Chez les patients en situation d'échec à un précédent traitement par un interféron non-pégylé ou par un interféron pégylé et ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement, les taux de réponse prolongée étaient de 59 % et 50 %, respectivement. Parmi les 180 patients ayant une diminution > 2 log de la charge virale mais un niveau détectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine, au total 188 patients ont continué leur traitement. Chez ces patients la RVP était de 12 %.

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

Retraitement des patients rechuteurs à un traitement par la ribavirine en association avec interféron alfa-2b

Deux études ont évalué l'utilisation de l'association la ribavirine + interféron alfa-2b chez les patients rechuteurs (C95-144 et I95-145) ; 345 patients ayant une hépatite chronique rechuteurs à un traitement par interféron ont été traités pendant six mois puis suivis pendant six mois. Le traitement combiné la ribavirine + interféron alfa-2b s'est traduit par une réponse virologique prolongée dix fois supérieure à celle de l'interféron alfa-2b seul (49 % vs 5 %, p < 0,0001). Ce bénéfice était maintenu quels que soient les facteurs prédictifs de la réponse à l'interféron alfa-2b c'est-à-dire la charge virale, le génotype du VHC et le score histologique.

Données d'efficacité à long terme - Adultes

Deux larges études cliniques de suivi à long terme ont enrôlé 1 071 et 567 patients ayant préalablement été traités respectivement par l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans la ribavirine) et l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans la ribavirine) lors d'études cliniques. L'objectif de ces études était l'évaluation du maintien de la réponse virologique prolongée (RVP) et l'estimation de l'impact d'une virémie négative continue sur les résultats cliniques. Un suivi à long terme de 5 ans minimum après la fin du traitement était disponible chez 462 patients et 327 patients, respectivement. Dans ces études, 12 des 492 répondeurs prolongés et seulement 3 des 366 répondeurs prolongés ont rechuté, respectivement.

La probabilité de réponse virologique maintenue à 5 ans a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % (IC 95 % : 95-99 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans la ribavirine) et à 99 % (IC 95 % : 98-100 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans la ribavirine).

La RVP après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé, avec ou sans la ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Population pédiatrique :

La ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b

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

Tableau 12 Taux de réponse virologique prolongée (n^{a,b} (%)) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement – Tous sujets
n = 107

	24 semaines	48 semaines
Tous génotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Génotype 1	-	38/72 (53 %)
Génotype 2	14/15 (93 %)	-
Génotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Génotype	-	4/5 (80 %)

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

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

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

La ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu la ribavirine 15 mg/kg par jour et interféron alfa-2b 3 MUI/m² trois fois par semaine pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux études multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux études

multicentriques chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de l'association la ribavirine et interféron alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8). Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 13** :

Tableau 13 Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Ribavirine 15 mg/kg/jour + interféron alfa-2b 3 MUI/m² 3 fois par semaine
Réponse tous génotypes confondus ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

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

Données d'efficacité à long terme – Population pédiatrique

Ribavirine en association avec le peginterféron alpha-2b

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

Ribavirine en association avec l'interféron alpha-2b

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans les deux études multicentriques mentionnées préalablement. Soixante dix pour cent (62/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf un ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les enfants traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24^{ème} semaine de suivi post-traitement ont conservé un taux normal d'ALAT à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pegylé et la ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité de survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La ribavirine est rapidement absorbée après administration orale d'une dose unique (T_{max} moyen = 1,5 heures), puis rapidement distribuée et éliminée par des phases prolongées (les demi-vies d'absorption, de distribution et d'élimination après une dose unique sont respectivement de 0,05, 3,73 et 79 heures). L'absorption est importante avec environ 10 % de la dose marquée excrétée dans les fèces. Cependant, la biodisponibilité absolue est d'environ 45 %-65 %, ce qui semble dû à un effet de

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

Distribution

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

Biotransformation

La ribavirine est métabolisée selon deux voies : 1) par phosphorylation réversible ; 2) par dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse de la fonction amide pour donner un métabolite carboxyacide triazolé. La ribavirine comme ses métabolites, le carboxamide triazolé et le carboxyacide triazolé, sont excrétés par les reins.

Il a été montré que la ribavirine présente une variabilité pharmacocinétique inter- et intra-sujet élevée après l'administration de doses orales uniques (variabilité intra-sujet d'environ 50 % pour l'ASC et la C_{max}), qui pourrait être due à un important effet de premier passage et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

Élimination

Lors d'une administration répétée, la ribavirine s'accumule largement dans le plasma avec un rapport multiplicatif de six entre les ASC_{12h} d'une dose multiple par rapport à une dose unique. Après une administration orale de 600 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint après environ quatre semaines avec des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'environ 2.200 ng/ml. A l'arrêt du traitement, la demi-vie est approximativement de 298 heures, ce qui traduit probablement une élimination lente à partir des compartiments extra-plasmatiques.

Passage dans le liquide séminal: le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. La concentration de ribavirine dans le liquide séminal est environ deux fois supérieure à celle dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine des partenaires féminines après un rapport sexuel avec un patient traité a été estimée et reste extrêmement limitée par rapport à la concentration plasmatique sous traitement par ribavirine.

Effet de l'alimentation: La biodisponibilité d'une dose orale unique de ribavirine a été augmentée lors de la co-administration d'un repas riche en graisses (ASC_{0-t} et C_{max} ont été augmentées toutes les deux de 70 %). Il est possible que l'élévation de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à un pH modifié. La signification clinique de ces résultats issus d'une étude par administration unique est inconnue. Lors de l'étude clinique pivot d'efficacité, les patients avaient reçu des instructions pour prendre la ribavirine au moment des repas afin d'atteindre les concentrations plasmatiques maximales de la ribavirine.

Fonction rénale : les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine ont été modifiés (augmentation de l'ASC_{0-t} et de la C_{max}) chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal par rapport aux patients témoins (clairance de la créatinine > 90 ml/minute). Cela s'avère être dû à une diminution de la clairance apparente chez ces patients. Les concentrations en ribavirine sont pratiquement inchangées par l'hémodialyse.

Fonction hépatique : les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine sont inchangés chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique faible, modéré ou sévère (Classification de Child-Pugh A, B ou C) par rapport aux patients témoins.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées. Cependant, lors d'une étude pharmacocinétique de population, l'âge ne constituait pas un paramètre pharmacocinétique clé de la ribavirine ; la fonction rénale est le facteur déterminant.

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée en utilisant des valeurs de concentrations sériques recueillies de façon très parsemée lors de quatre études cliniques contrôlées. Le modèle de clairance développé montre que le poids, le sexe, l'âge et la créatinine sérique constituent les principaux covariants. Chez l'homme, la clairance est approximativement 20 % supérieure à celle de la femme. La clairance augmente en fonction du poids et diminue pour un âge supérieur à 40 ans. Les effets de ces covariants sur la clairance de la ribavirine semblent avoir une signification clinique limitée en raison d'une variabilité substantielle résiduelle non prise en compte par ce modèle.

Population pédiatrique :

La ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b

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

La ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de la ribavirine en gélules et d'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents de 5 à 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 14**. Les propriétés pharmacocinétiques de la ribavirine et d'interféron alfa-2b (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou les adolescents.

Tableau 14 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'interféron alfa-2b et de la ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique

Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Interféron alfa-2b 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
ASC*	29 774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine ; ASC₀₋₂₄ (UL.hr/ml) pour interféron alfa-2b

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats recevant de la ribavirine à 10, 25 et 50 mg/kg du 7^{ème} au 63^{ème} jours suivants leur naissance, il a été démontré un retard de la croissance globale dose-dépendant se traduisant par de faibles diminutions du poids corporel et des longueurs cranio-caudale et osseuse. A la fin de la période de suivi, les changements au niveau du tibia et du fémur ont été minimes bien qu'une différence statistiquement significative, par comparaison aux groupes contrôles, a été généralement observée chez les mâles quelque soient les niveaux de doses et chez les femelles ayant reçu les deux plus fortes doses. Aucun effet histopathologique sur l'os n'a été observé. Aucun effet de la ribavirine sur le développement neurocomportemental ou sur la maturation de l'appareil reproducteur

n'a été observé. Les concentrations plasmatiques chez les jeunes rats étaient en dessous des concentrations plasmatiques chez l'homme à la dose thérapeutique.

Lors des études chez l'animal, les érythrocytes ont constitué la cible toxicologique principale. Une anémie survient rapidement après le début de l'administration, mais est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Lors des études à 3 et 6 mois chez la souris destinées à évaluer les effets induits par la ribavirine sur les testicules et le sperme, des anomalies du sperme sont apparues pour des doses de 15 mg/kg et plus. Ces doses, chez l'animal, représentent des expositions systémiques bien inférieures à celles atteintes chez l'homme aux doses thérapeutiques. Ces effets sont réversibles en un à deux cycles de spermatogenèse à l'arrêt de la ribavirine (voir rubrique 4.6).

Les études de génotoxicité ont démontré que la ribavirine exerce une certaine activité génotoxique. La ribavirine était active sur l'essai de transformation *in vitro* sur cellules Balb/3T3. L'activité génotoxique a été observée lors d'une étude sur cellules de lymphome de souris et pour des doses de 20-200 mg/kg chez la souris lors du test du micronoyau. Une étude de dominant létal chez le rat s'est avérée négative, ce qui indique que si des mutations apparaissent chez le rat, elles ne se transmettent pas par le biais des gamètes mâles.

Des études conventionnelles de carcinogénicité conduites chez des rongeurs avec des taux d'exposition faibles comparés aux valeurs d'exposition à dose thérapeutique chez l'homme (facteur 0,1 chez le rat, facteur 1 chez la souris) n'ont pas révélé de potentiel tumoral à la ribavirine. De plus, dans une étude de carcinogénicité de 26 semaines utilisant le modèle de souris hétérozygote (+/-) gène p53, la ribavirine n'a pas induit le développement de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (taux d'exposition plasmatique d'environ 2,5 compare aux valeurs d'exposition chez l'homme). Ces études suggèrent que le potentiel carcinogène de la ribavirine chez l'homme est peu probable.

Ribavirine plus interféron : Lorsque la ribavirine était utilisée en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, elle n'engendrait pas de toxicité inattendue par rapport à la substance active seule. Le principal changement lié au traitement était une anémie réversible faible à modérée, dont la sévérité était plus importante que celle produite par chacune des substances actives seules.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline,
Lactose monohydraté,
Croscarmellose sodique,
Hovdione

Enveloppe de la gélule :

Gélatine,
Dioxyde de titane (E171).

Encre d'impression de la gélule :

Gomme laque,
Propylèneglycol,
Solution d'ammoniaque concentrée,
Oxyde de fer jaune (E172),
Indigotine (E132),
Dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacons : 36 mois
Plaquettes thermoformées : 36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons : À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Plaquettes thermoformées : Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ribavirine Mylan gélules est conditionnée en :

- flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), fermé avec un bouchon à vis de fermeture sécurité enfant en polypropylène (PP).

Présentations de 84, 112, 140 et 168 gélules.

- plaquettes thermoformées :

Boîte en carton contenant 56 ou 168 gélules en plaquettes thermoformées PVC/Aclar -aluminium.

- plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité :

Boîte en carton contenant 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 gélules en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/Aclar - aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire
EN6 1TL
Royaume Uni

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

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009

EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

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

Date de premiere autorisation : 10 Juin 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament peuvent être consultées sur le site Internet de l'agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Royaume Uni

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

- **Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation imposées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (Voir Annexe I, Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2)

- **Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament**

Sans objet

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

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

PSURs

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.]

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

Sans objet

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE**

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine Mylan 200 mg, gélule
Ribavirine

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

Chaque gélule contient 200 mg de ribavirine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 gélules
84 gélules
112 gélules
140 gélules
168 gélules
56 x1 gélules
84 x1 gélules
112 x1 gélules
140 x1 gélules
168 x1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Flacons - À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Plaquettes thermoformées – Pas de précautions particulières de conservation

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

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

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
United Kingdom.

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

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ribavirine Mylan gélule

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine Mylan 200 mg, gélule
Ribavirine

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

Chaque gélule contient 200 mg de ribavirine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 gélules
112 gélules
140 gélules
168 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voir orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom.

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

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES pour délivrance à l'unité
PVC/Aclar -Aluminium**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ribavirine Mylan 200 mg, gélule
Ribavirine

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

Generics [UK] Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Ribavirine Mylan 200 mg gélules ribavirine

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est ce Ribavirine Mylan et dans quels cas est-il utilisé ?

Ribavirine Mylan contient une substance active : la ribavirine. Ribavirine Mylan stoppe la multiplication de plusieurs types de virus, dont le virus de l'hépatite C. Ribavirine Mylan ne doit pas être utilisé sans l'interféron alfa-2b, c'est-à-dire que Ribavirine Mylan ne doit pas être utilisé seul.

Patients n'ayant jamais été traités :

L'association de Ribavirine Mylan avec l'interféron alfa-2b est utilisée pour traiter les patients de 3 ans ou plus atteints d'hépatite C chronique (VHC). Pour les enfants et adolescents pesant moins de 47 kg, une forme solution buvable est disponible.

Patients ayant été précédemment traités :

L'association de Ribavirine Mylan avec l'interféron alfa-2b est utilisée pour traiter les patients adultes souffrant d'hépatite C chronique, qui ont précédemment répondu à un traitement par un alpha-interféron seul, mais dont la maladie a rechuté.

Il n'y a pas d'informations sur la tolérance ou l'efficacité de l'utilisation de Ribavirine Mylan en association avec l'interféron pegylé ou d'autres formes d'interféron (c'est-à-dire, autres que l'alfa-2b).

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

Ne prenez jamais Ribavirine Mylan

Si l'une des situations ci-dessous vous concerne ou concerne l'enfant dont vous vous occupez, **ne prenez pas** Ribavirine Mylan et **informez votre médecin** si vous :

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

- **allaitez.**
- avez eu un problème **cardiaque** au cours des 6 derniers mois.
- avez un mauvais état de santé qui vous affaiblit.
- avez une maladie sévère des **reins** et/ou si vous êtes sous dialyse.
- avez un problème grave de **foie** autre que l'hépatite C chronique.
- avez une **affection sanguine**, comme l'anémie (faible nombre de cellules sanguines), la thalassémie, l'anémie falciforme.
- avez une hépatite auto-immune ou tout autre problème **immunitaire**.
- prenez des médicaments qui dépriment votre système immunitaire (qui vous protège contre les infections et certaines maladies).

Les enfants et les adolescents ne doivent pas prendre de traitement par Ribavirine Mylan associé à un interféron alpha en cas d'existence ou d'antécédents de troubles nerveux ou mentaux sérieux comme une dépression sévère, des pensées suicidaires ou des tentatives de suicide.

Rappel : veuillez lire la rubrique « Ne prenez jamais » de la notice d'interféron alfa-2b avant de commencer votre traitement combiné avec ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Ribavirine Mylan.

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

Enfants et adolescents pesant moins de 47 kg :

L'utilisation de Ribavirine Mylan gélules n'est pas recommandée. Une solution buvable de ribavirine est disponible pour les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents pesant moins de 47 kg.

Vous devez **avertir votre médecin** si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- êtes un adulte qui a ou a eu des **troubles nerveux ou mentaux** sévères, une confusion, une perte de connaissance, ou qui a eu des **pensées suicidaires** ou a **tenté de se suicider ou si vous avez utilisé ou abusé de substances** (par ex., alcool ou drogues).
- avez déjà souffert de **dépression** ou développé des symptômes associés à une dépression (par ex., sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec ce médicament (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels),
- êtes une femme **en âge d'avoir des enfants** (voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).
- êtes un **homme** et si votre partenaire féminine est en âge d'avoir des enfants (voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).
- avez un antécédent **cardiaque** sérieux ou avez une maladie cardiaque.
- avez plus de **65 ans** ou si vous avez des problèmes **rénaux**.
- avez ou avez eu une **maladie grave**.
- avez des problèmes de **thyroïde**.

Au cours du traitement par Ribavirine Mylan en association avec un interféron alpha, des **affections des dents et des gencives**, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées. De plus, lors d'un traitement à long terme par Ribavirine Mylan en association avec un interféron alpha, une **bouche sèche**, qui pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche, a été rapportée. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et consulter régulièrement votre dentiste. Des **vomissements** peuvent survenir chez certains patients. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours du traitement par Ribavirine Mylan en association avec un interféron alpha, les patients peuvent souffrir de **problèmes oculaires**, ou, dans de rares cas, une perte de la vision. Si vous prenez de la ribavirine en association avec un interféron alpha, vous devez avoir un examen des yeux initial. Tout patient se plaignant d'une diminution ou d'une perte de la vision doit faire rapidement l'objet d'un examen ophtalmologique complet. Les patients ayant des troubles oculaires préexistants (par ex.,

rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent subir des examens ophtalmologiques périodiques durant le traitement combiné avec les interférons alpha. Le traitement combiné avec la ribavirine et un interféron alpha doit être arrêté en cas de développement ou d'aggravation de troubles oculaires.

Enfants et adolescents :

L'utilisation de Ribavirine Mylan n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 3 ans. Une solution buvable de ribavirine est disponible pour les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents pesant moins de 47 kg.

Rappel : veuillez lire la rubrique « Avertissements et précautions » de la notice d'interféron alfa-2b avant de commencer votre traitement combiné.

Autres médicaments et Ribavirine Mylan

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou l'enfant dont vous vous occupez, prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament et/ou :

- prenez de l'azathioprine en association avec de la ribavirine et un interféron alpha et, de ce fait, pouvez être exposé à un risque accru de développer des troubles sanguins graves.
- êtes infecté à la fois par le **virus de l'immunodéficience humaine (VIH-positif)** et par le **virus de l'hépatite C (VHC)** et êtes traité par un médicament anti-VIH (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (**INTI**) et/ou par un traitement antirétroviral hautement actif (**HAART**)] :
 - La prise de Ribavirine Mylan en association avec un interféron alpha et un (des) médicament(s) anti-VIH peut augmenter le risque d'acidose lactique, d'insuffisance hépatique et de développement d'anomalies sanguines (diminution du nombre de globules rouges qui transportent l'oxygène et de certains globules blancs qui combattent les infections et du nombre de cellules de la coagulation appelées plaquettes).
 - Concernant la **zidovudine** ou la **stavudine**, il est possible que Ribavirine Mylan puisse entraîner un changement de mode d'action de ces médicaments. Par conséquent, vous aurez de fréquentes prises de sang pour être sûr que votre infection VIH ne s'aggrave pas. Si elle s'aggrave, votre médecin décidera si votre traitement par Ribavirine Mylan doit ou non être modifié. De plus, les patients traités par la **zidovudine** et la **stavudine** en association **avec des interférons alpha** peuvent présenter un risque accru de développer une anémie (faible nombre de globules rouges). Par conséquent, l'utilisation de zidovudine et de stavudine en association avec des interférons alpha n'est pas recommandée.
 - En raison du risque d'acidose lactique (élévation de l'acide lactique dans l'organisme) et de pancréatite, l'utilisation **de ribavirine et de didanosine** n'est pas recommandée et l'utilisation **de ribavirine et de stavudine** doit être évitée.
 - Les patients co-infectés présentant une insuffisance hépatique avancée recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque accru d'aggravation de l'insuffisance hépatique. L'ajout d'un traitement par interféron alpha seul ou en association à la ribavirine peut augmenter le risque chez ces patients.

Rappel : veuillez lire la rubrique « Autres médicaments et Ribavirine Mylan » de la notice d'interféron alfa-2b avant de commencer votre traitement combiné avec Ribavirine Mylan.

Ribavirine Mylan avec des aliments et boissons

Ribavirine Mylan doit être pris au moment des repas.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Si vous êtes **enceinte**, vous ne devez pas prendre Ribavirine Mylan. Ribavirine Mylan peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître (embryon).

Les patients hommes et femmes doivent prendre des **précautions particulières** lors de leurs rapports sexuels si la survenue d'une grossesse est possible :

- **Fille** ou **Femme** en âge d'avoir des enfants :
Vous devez faire un test de grossesse avant de débiter le traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Les résultats de ces tests doivent être négatifs pour pouvoir débiter puis continuer le traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.
- **Homme** :
Vous ne devez pas avoir des rapports sexuels avec une femme enceinte **sans utiliser de préservatif**. L'utilisation d'un préservatif permet de diminuer l'exposition à la ribavirine de votre partenaire.
Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais est en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt.
Vous ou votre partenaire féminine devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin (voir la rubrique « Ne prenez jamais Ribavirine Mylan »).

Allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ribavirine Mylan n'affecte pas votre capacité à conduire ou à utiliser des machines ; cependant l'interféron alfa-2b peut avoir un effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Il est donc déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous vous sentez fatigué, somnolent ou confus suite à la prise de ce traitement.

Ribavirine Mylan contient du lactose

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

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

3. Comment prendre Ribavirine Mylan ?

Informations générales concernant la prise de Ribavirine Mylan :

Si l'enfant dont vous vous occupez a **moins de 3 ans**, ne lui administrez pas.

Prenez toujours le médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué.

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

Ne prenez pas plus que la dose recommandée et prenez ce médicament aussi longtemps que prescrit.

Votre médecin a déterminé la posologie correcte de Ribavirine Mylan en fonction de votre poids ou de celui de l'enfant dont vous vous occupez.

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

- Des analyses de sang seront effectuées régulièrement afin que votre médecin puisse facilement savoir si votre traitement est efficace.
- En fonction des résultats de ces analyses, votre médecin peut changer/ajuster le nombre de gélules que vous ou l'enfant dont vous vous occupez prenez, prescrire une présentation différente de Ribavirine Mylan et/ou changer la durée du traitement.
- Si vous avez ou développez des problèmes rénaux ou hépatiques sévères, ce traitement sera arrêté.

La dose recommandée, selon le poids du patient, est indiquée dans le tableau ci-dessous :

1. Cherchez la ligne qui indique combien l'adulte ou l'enfant/adolescent pèse.

- Remarque : si l'enfant a moins de 3 ans, ne lui administrez pas.
2. Lisez combien de gélules prendre sur cette même ligne.
Remarque : si les instructions de votre médecin sont différentes des quantités mentionnées dans le tableau ci-dessous, suivez les instructions de votre médecin.
3. Si vous avez des questions à propos de la dose, demandez à votre médecin.

Ribavirine Mylan gélule pour utilisation par voie orale – dose basée sur le poids		
Si l'adulte pèse (kg)	Dose quotidienne habituelle de Ribavirine Mylan	Nombre de gélules de 200 mg
< 65	800 mg	2 gélules le matin et 2 gélules le soir
65 – 80	1 000 mg	2 gélules le matin et 3 gélules le soir
81 – 105	1 200 mg	3 gélules le matin et 3 gélules le soir
> 105	1 400 mg	3 gélules le matin et 4 gélules le soir
Si l'enfant/l'adolescent pèse (kg)	Dose quotidienne habituelle de Ribavirine Mylan	Nombre de gélules de 200 mg
47 – 49	600 mg	1 gélule le matin et 2 gélules le soir
50 – 65	800 mg	2 gélules le matin et 2 gélules le soir
> 65	<i>Voir les doses et le nombre de gélules correspondantes chez l'adulte</i>	

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

Rappel : Ribavirine Mylan ne doit être utilisé qu'en association avec l'interféron alfa-2b pour l'infection par le virus de l'hépatite C. Pour une information complète, assurez-vous de lire la rubrique « Comment prendre » de la notice d'interféron alfa-2b.

Les interférons qui sont utilisés en association avec Ribavirine Mylan peuvent provoquer une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant, faites-le au moment du coucher.

Si vous avez pris plus de Ribavirine Mylan que vous n'auriez dû
Prévenez votre médecin ou pharmacien dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Ribavirine Mylan

Si vous vous administrez vous-même ce traitement ou si vous vous occupez d'un enfant prenant Ribavirine Mylan en association avec l'interféron alfa-2b, prenez/administrez la dose oubliée dès que possible au cours de la même journée. Si un jour entier de traitement a été omis, demandez l'avis de votre médecin. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Veillez lire la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels » de la notice d'interféron alfa-2b.

Comme tous les médicaments, ce médicament utilisé en association avec un médicament à base d'interféron alpha peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas

systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une attention particulière en cas d'apparition.

Système Nerveux Central et troubles psychiatriques :

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant la ribavirine en association avec un interféron, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients se sont effectivement suicidés. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par la ribavirine en association avec l'interféron alpha. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes.

Croissance et développement (enfants et adolescents) :

Au cours d'un traitement d'un an par la ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b, certains enfants et adolescents n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Un à douze ans après la fin du traitement, certains enfants n'avaient toujours pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Consultez votre médecin immédiatement si vous remarquez que l'un des effets indésirables suivants apparaît pendant le traitement combiné avec un médicament à base d'interféron alpha :

- douleur à la poitrine ou toux persistante ; changements de fréquence ou de rythme cardiaque,, évanouissement,
- confusion ; sensation de dépression ; idées suicidaires ou comportement agressif, tentative de suicide, pensées d'atteinte à la vie d'autrui,
- sensations d'engourdissement ou de picotement,
- troubles du sommeil, difficulté pour penser ou se concentrer,
- douleur sévère à l'estomac, selles noires ou à l'aspect de goudron, sang dans les selles ou les urines, douleur dans le bas du dos ou sur le côté,
- miction difficile ou douloureuse,
- saignement sévère du nez,
- fièvre ou frissons commençant après quelques semaines de traitement,
- problèmes de vue ou d'audition,
- éruption cutanée importante ou rougeur.

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

Très fréquent : peut toucher plus d'une personne sur 10

- baisse du nombre de globules rouges (ce qui peut entraîner fatigue, souffle court, étourdissements), diminution des neutrophiles (ce qui vous rend plus sensible aux infections), difficulté à se concentrer, sensation d'anxiété ou de nervosité, changements d'humeur, sensation de dépression ou d'irritabilité, sensation de fatigue, difficulté pour s'endormir ou rester endormi,
- toux, bouche sèche, pharyngite (mal à la gorge),
- diarrhée, étourdissements, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, maux de tête, nausées, frissons, infection virale, vomissement, faiblesse,
- perte d'appétit, perte de poids, douleur à l'estomac,
- sécheresse cutanée, irritation, douleur ou rougeur au point d'injection, perte de cheveux, démangeaisons, douleur musculaire, muscles endoloris, douleur aux articulations et aux muscles, éruption cutanée.

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- baisse du nombre de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes qui peut entraîner des bleus ou des saignements spontanés, baisse de certains globules blancs appelées lymphocytes qui aident à lutter contre les infections, diminution de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner une sensation de fatigue ou de dépression, augmenter votre sensibilité au froid ou d'autres symptômes), excès de sucre ou d'acide urique (comme lors de la goutte) dans le sang, baisse du taux de calcium dans le sang, anémie sévère,
- infections fongiques ou bactériennes, pleurs, agitation, amnésie, trouble de la mémoire, nervosité, comportement anormal, comportement agressif, colère, sensation de confusion, perte d'intérêt, trouble mental, sautes d'humeur, rêves inhabituels, envie de se faire du mal, envie de dormir, troubles du sommeil, perte d'intérêt pour le sexe ou impossibilité à pratiquer l'acte sexuel, vertige (sensation de tournis),
- vision trouble ou anormale, irritation ou douleur ou infection de l'œil, œil sec ou larmoyant, changements de l'audition ou de la voix, bourdonnements d'oreille, infection de l'oreille, douleur à l'oreille, boutons de fièvre (Herpès Simplex), modification du goût, perte de goût, saignement des gencives ou aphtes dans la bouche, sensation de brûlure sur la langue, langue douloureuse, inflammation des gencives, problème dentaires, migraine, infections respiratoires, sinusite, saignement du nez, toux non productive, respiration rapide ou difficile, nez bouché ou qui coule, soif, trouble dentaire,
- souffle cardiaque (bruits cardiaques anormaux), douleur ou inconfort dans la poitrine, sensation d'évanouissement, sensation de mal-être, bouffées de chaleur, augmentation de la transpiration, intolérance à la chaleur et transpiration excessive, pression sanguine basse ou haute, palpitations (cœur qui bat fort), rythme cardiaque rapide,
- ballonnements, constipation, indigestion, gaz intestinaux (flatulences), augmentation de l'appétit, côlon irrité, irritation de la prostate, jaunisse (peau jaune), selles molles, douleur au niveau des côtes du côté droit, foie augmenté de volume, estomac dérangé, besoin fréquent d'uriner, quantité d'urine augmentée, infection urinaire, urine anormale,
- règles difficiles ou irrégulières, ou absence de règles, règles anormalement abondantes et prolongées, règles douloureuses, troubles au niveau des ovaires ou du vagin, seins douloureux, problèmes d'érection,
- texture anormale des cheveux, arthrite, bleus, eczéma (peau avec une inflammation, rouge, avec des démangeaisons, seche et avec de possibles lésions suintantes), urticaire, sensibilité au toucher augmentée ou diminuée, trouble de l'ongle, spasmes musculaires, sensation d'engourdissement ou de picotement, douleur des membres, douleur au point d'injection, douleurs aux articulations, mains qui tremblent, psoriasis, mains et chevilles gonflées ou enflées, hypersensibilité à la lumière du soleil, éruption cutanée avec des taches surélevées, rougeur ou problème cutané, visage bouffi, ganglions gonflés, muscles contractés, tumeur (non spécifiée), instabilité lors de la marche, trouble hydrique.

Peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- perceptions auditives ou visuelles imaginaires,
- crise cardiaque, attaque de panique,
- réaction d'hypersensibilité au médicament,
- inflammation du pancréas, douleur osseuse, diabète,
- faiblesse musculaire.

Rare : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1000

- crise d'épilepsie (convulsions),
- pneumonie,
- polyarthrite rhumatoïde, problèmes de rein,
- selles foncées ou sanglantes, douleur abdominale intense,
- sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions),

- vascularite.

Très rare : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- suicide,
- attaque (accidents vasculaires cérébraux).

Indéterminé : la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles

- pensées d'atteinte à la vie d'autrui
- manie (enthousiasme excessif ou immodéré),
- péricardite (inflammation de la membrane du cœur), épanchement péricardique [une collection de liquide que se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même]
- changement de la couleur de la langue.

Effets indésirables supplémentaires chez l'enfant et l'adolescent

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

Très fréquent : peut toucher plus d'une personne sur 10

- baisse du nombre de globules rouges (ce qui peut entraîner fatigue, souffle court, étourdissements), diminution des neutrophiles (ce qui vous rend plus sensible aux infections),
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner une sensation de fatigue ou de dépression, augmenter votre sensibilité au froid ou d'autres symptômes),
- sensation de dépression ou d'irritabilité, sensation d'estomac dérangé, sensation de mal-être, changements d'humeur, sensation de fatigue, difficulté pour s'endormir ou rester endormi, infection virale, faiblesse,
- diarrhée, étourdissements, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, maux de tête, perte ou augmentation de l'appétit, perte de poids, retard de croissance (taille et poids), douleur du côté droit des côtes, pharyngite (mal à la gorge), frissons, douleur à l'estomac, vomissement,
- sécheresse cutanée, perte de cheveux, irritation, douleur ou rougeur au point d'injection, démangeaisons, douleur musculaire, muscles endoloris, douleur aux articulations et aux muscles, éruption cutanée.

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- baisse du nombre de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes (qui peut entraîner des bleus ou des saignements spontanés),
- excès de triglycérides dans le sang, excès d'acide urique (comme lors de la goutte) dans le sang, augmentation de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner nervosité, intolérance à la chaleur et suection excessive, perte de poids, palpitations, tremblements),
- agitation, colère, comportement agressif, trouble du comportement, difficulté de concentration, instabilité émotionnelle, perte de connaissance, sensation d'anxiété ou de nervosité, sensation de froid, sensation de confusion, sensation d'impatience, envie de dormir, manque d'intérêt ou d'attention, changements d'humeur, douleur, mauvaise qualité de sommeil, somnambulisme, tentative de suicide, troubles du sommeil, rêves inhabituels, envie de se faire du mal,
- infections bactériennes, rhume, infections fongiques, vision anormale, œil sec ou larmoyant, infection de l'oreille, irritation ou douleur ou infection de l'œil, changement du goût, changements de la voix, boutons de fièvre, toux, inflammation des gencives, saignement du nez, irritation du nez, douleur de la bouche, pharyngite (mal à la gorge), respiration rapide, infections respiratoires, lèvres gercées et fissures au coin de la bouche, souffle court, sinusite, éternuements, aphtes dans la bouche, langue douloureuse, nez bouché ou qui coule, maux de gorge, douleur dentaire, abcès dentaire, troubles des dents, vertige (sensation de tounris), faiblesse,
- douleur à la poitrine, bouffées de chaleur, palpitations (cœur qui bat fort), rythme cardiaque rapide,
- fonctionnement anormal du foie,

- reflux acide, douleur du dos, incontinence nocturne, constipation, trouble gastro-œsophagien ou rectal, incontinence, augmentation de l'appétit, inflammation de la membrane de l'estomac et des intestins, estomac dérangé, selles molles,
- troubles de la miction, infection urinaire,
- règles difficiles ou irrégulières, ou absence de règles, règles anormalement abondantes et prolongées, trouble au niveau du vagin, inflammation du vagin, douleur des testicules, développement de traits de caractères physiques masculins,
- acné, bleus, eczéma (peau avec une inflammation, rouge, avec des démangeaisons, sèche et avec de possibles lésions suintantes), sensibilité au toucher augmentée ou diminuée, sudation augmentée, augmentation des mouvements musculaires, tension musculaire, irritation ou démangeaison au point d'injection, douleur dans les membres, trouble de l'ongle, sensation d'engourdissement ou de picotement, pâleur de la peau, éruption cutanée avec des taches surélevées, tremblement des mains, rougeur de la peau ou trouble cutané, décoloration de la peau, peau sensible à la lumière du soleil, plaie cutanée, gonflement dû à une accumulation d'excès d'eau, ganglions lymphatiques gonflés, tremblement, tumeur (non spécifiée).

Peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- comportement anormal, trouble émotionnel, peur, cauchemar,
- saignement de la membrane muqueuse qui borde la surface interne des paupières, vision trouble, somnolence diurne, intolérance à la lumière, démangeaison oculaire, douleur du visage, inflammation des gencives,
- inconfort dans la poitrine, difficultés respiratoires, infection des poumons, irritation du nez, pneumonie, respiration sifflante,
- pression sanguine basse,
- augmentation du volume du foie,
- règles douloureuses,
- démangeaison de la région anale (oxyures ou ascarides), éruption de vésicules (zona), diminution de la sensibilité au toucher, contractions musculaires, douleur dans la peau, pâleur, desquamation de la peau, rougeur, gonflement.

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

Ribavirine Mylan en association avec un médicament à base d'interféron alpha peut aussi causer :

- anémie aplasique, anémie régénérative (situation durant laquelle l'organisme arrête ou réduit la production des globules rouges) ; ce qui entraîne des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie,
- délire,
- infection du tractus respiratoire supérieur et inférieur,
- inflammation du pancréas,
- éruptions cutanées sévères qui peuvent être accompagnées de bulles sur la muqueuse de la bouche, du nez, des yeux et d'autres muqueuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson), nécrolyse épidermique toxique (formation d'ampoules et décollement de la couche supérieure de la peau).

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

- pensées anormales, perceptions auditives ou visuelles imaginaires, état mental altéré, désorientation,
- œdème de Quincke (gonflement des mains, pieds, chevilles, visage, lèvre, bouche ou gorge qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer),
- syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière),
- constriction des bronches et anaphylaxie (réaction allergique sévère de l'ensemble du corps), toux constante,
- problèmes oculaires dont rétine abîmée, obstruction de l'artère rétinienne, inflammation du nerf optique, gonflement des yeux et exsudats rétiniens (dépôts blancs sur la rétine),

- gonflement de l'abdomen, brûlures d'estomac, trouble du transit intestinal ou douleur lors du transit intestinal,
- réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire (éruption urticarienne), bleus, douleur intense d'un membre, douleur à la jambe ou à la cuisse, perte de l'amplitude du mouvement, raideur, sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions).

Ribavirine Mylan en association avec l'interféron alfa-2b peut aussi causer :

- urine foncée, trouble ou anormalement colorée,
- difficultés respiratoires, changements de votre rythme ou votre fréquence cardiaque,, douleur dans la poitrine, douleur irradiant dans le bras gauche, douleur de la mâchoire,
- perte de conscience,
- perte de l'usage ou relâchement ou perte de la force des muscles du visage, perte de la sensation du toucher,
- perte de la vue.

Vous ou votre soignant devez contacter votre médecin immédiatement si vous présentez un de ces symptômes.

Pour les patients co-infectés par les virus VHC/VIH, l'association de Ribavirine et de peginterféron alfa-2b peut augmenter le risque d'acidose lactique, d'atteinte hépatique et d'apparition d'anomalies sanguines (réduction du nombre de cellules sanguines rouges ou blanches, qui luttent contre les infections et de cellules sanguines de la coagulation appelées plaquettes).

Les effets indésirables suivants sont survenus chez les patients co-infectés par les virus du VHC/VIH traités par Ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2b : muguet buccal, troubles du métabolisme des graisses, diminution du nombre des globules blancs, diminution de l'appétit, augmentation de la gamma-glutamyltransférase (une enzyme produite par le foie, associée aux lésions précoces des cellules hépatiques), douleur du dos, augmentation des quantités de l'amylase (une enzyme présente dans le sang) et de l'acide lactique, hépatite, augmentation de la lipase (l'enzyme nécessaire à l'absorption et la digestion des nutriments dans l'intestin) et douleurs des membres.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER RIBAVIRINE MYLAN

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon ou la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon à une température ne dépassant pas 30°C.

Pas de précautions particulières de conservation pour les gélules présentées en plaquettes thermoformées.

Ne pas utiliser ce médicament sans avoir consulté votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez des changements de l'apparence des gélules.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Ribavirine Mylan ?

- La substance active est la ribavirine. Chaque gélule contient 200 mg de ribavirine.
- Les autres composants sont : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone. L'enveloppe de la gélule contient de la gélatine et du dioxyde de titane (E171). L'encre d'impression de l'enveloppe de la gélule contient : gomme laque, propylène glycol, solution d'ammoniaque concentrée, agents colorants (E172, E132, E171).

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

La gélule de Ribavirine Mylan est une gélule blanche, opaque portant une inscription imprimée à l'encre verte.

Ribavirine Mylan est disponible sous différentes présentations :

- flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), fermé par un bouchon à vis de fermeture sécurité enfant en polypropylène (PP). Présentations de 84, 112, 140 ou 168 gélules.

- plaquettes thermoformées :

boîte en carton contenant 56 ou 168 gélules sous plaquettes thermoformées PVC/Aclar - aluminium.

- plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité :

boîte en carton contenant 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 gélules sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/Aclar - aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Votre médecin vous prescrira la présentation qui conviendra le mieux à votre cas.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Royaume-Uni

Fabricant

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafanmadach Industrial Estate,
Tredegar,
Gwent, NP22 3AA
Royaume-Uni

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irlande

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

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl

Lietuva
Generics [UK] Ltd

Tél/Tel: +0032 02 658 61 00

България

Generics [UK] Ltd
Тел.: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: +46 8-555 227 50
(Sweden)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: +49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories
Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

Mylan AB
Sími: +46 8-555 227 50
(Sweden)

Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Luxembourg/Luxemburg

Generics [UK] Ltd
Tél/Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Magyarország

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: +31 (0)33 2997680

Norge

Mylan AB
Tlf: +46 8-555 227 50
(Sweden)

Österreich

Areana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România

Generics [UK] Limited
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r. o
Tel: + 421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: +46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est.

Vous trouverez des informations détaillées sur ce médicament sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Annexe IV

**Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des Autorisations de Mise sur le
Marché**

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Sur la base du rapport d'évaluation du PRAC concernant les PSUR des médicaments contenant de la ribavirine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Ce PSUR à évaluation unique couvre une période annuelle dont le point de clôture des données est le 24 Juillet 2013.

Comme demandé lors du précédent PSUR de Ribavirine, le titulaire de l'AMM a soumis l'évaluation d'un signal d'hyperpigmentation de la langue. Le nombre de cas de pigmentation de la langue signalé à ce jour avec la ribavirine et/ou le peginterféron alfa-2b est significatif, même si certains d'entre eux ne sont pas suffisamment documentés. Dans les cas issus de la littérature, une évolution favorable (avec une lente amélioration des symptômes) était généralement signalée après l'arrêt du traitement antiviral, ce qui est en faveur de l'imputabilité du médicament. Cette évaluation a conduit à la conclusion que la bithérapie avec la ribavirine et le peginterféron peut induire une pigmentation de la langue. En ce fait, le PRAC recommande d'inclure cet effet indésirable dans la section 4.8 du RCP des formes orales des médicaments contenant de la ribavirine. La notice doit être mise à jour en conséquence.

De plus, il a été noté que les effets indésirables suivants doivent être inclus dans l'information des produits de tous les médicaments contenant de la ribavirine : acouphènes, hypertension, vascularite et ischémie vasculaire cérébrale. Ainsi, le PRAC a recommandé l'ajout de ces effets indésirables dans l'information des produits qui ne les mentionneraient pas.

Le CHMP est en accord avec les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

Motifs de la recommandation de modification des termes des Autorisations de Mise sur le Marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant les médicaments contenant de la ribavirine, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant la substance active ribavirine est favorable, sous réserve que les modifications de l'information des produits proposées ci-dessus soient prises en compte.

Le CHMP recommande que les termes des Autorisations de Mise sur le Marché soient modifiés en conséquence.