MONOGRAPHIE

[Pr]PEGASYS®

peginterféron alfa-2a injectable

Seringues préremplies : 180 µg/0,5 ml

Fioles à usage unique : 180 µg/1 ml

Auto-injecteur ProClick® : 180 µg/0,5 ml

Modificateur de la réponse biologique

Norme reconnue

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37,
1130 Vienna, Austria
www.pharmaand.com
Importé et distribué par Accelera Pharma Canada Inc.,
Mississauga, Ontario L5L 5Z9

Date de révision :
6 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269794

PEGASYS® est une marque déposée de pharma&, utilisée sous licence.
© Copyright 2021-2028, pharma& Schweiz GmbH.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 19
SURDOSAGE 23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 23
STABILITÉ ET CONSERVATION 26
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 26
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 27

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 28
ESSAIS CLINIQUES 28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 34
TOXICOLOGIE 35
RÉFÉRENCES 43

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 45

PrPEGASYS®

peginterféron alfa-2a injectable

Seringues préremplies : 180 µg/0,5 ml
Fioles à usage unique : 180 µg/1 ml
Auto-injecteur ProClick® : 180 µg/0,5 ml

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Les renseignements présentés dans cette monographie s'appliquent uniquement à PEGASYS.

Voie d'administration	Présentation/concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Sous-cutanée	Solution en fiole : 180 µg/1 ml	Alcool benzylique
Sous-cutanée	Solution en seringue préremplie : 180 µg/0,5 ml Solution dans l'auto-injecteur ProClick® : 180 µg/0,5 ml	Alcool benzylique *Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

DESCRIPTION

PEGASYS : Le peginterféron alfa-2a est un conjugué covalent d'interféron alfa-2a recombinant (poids moléculaire [PM] approximatif de 20 kDa) et d'une chaîne unique ramifiée de bis-[monométhoxy-polyéthylèneglycol] (PEG) (PM approximatif de 40 kDa). L'interféron alfa-2a est produit par biosynthèse à l'aide de la technologie de recombinaison de l'ADN et est le produit d'un gène cloné d'interféron leucocytaire humain introduit dans *E. coli* et exprimé dans cette bactérie.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hépatite C chronique (HCC)

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique chez :

- les adultes ne présentant pas de cirrhose;
- les adultes atteints de cirrhose compensée,

y compris les patients co-infectés par le VHC et le VIH dont la maladie à VIH est stable et qui reçoivent ou non un traitement antirétroviral.

Hépatite B chronique (HBC)

PEGASYS est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique de formes AgHBe-positive et AgHBe-négative chez :

- les patients présentant une maladie hépatique compensée, une inflammation hépatique et des signes de réplication virale (maladie cirrhotique et non cirrhotique).

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de personnes âgées de 65 ans ou plus dans les études cliniques sur PEGASYS, administré seul ou en association avec COPEGUS, il n'a pas été possible de déterminer si ces personnes répondent différemment au traitement, comparativement aux sujets plus jeunes.

Enfants (< 18 ans) : L'administration de PEGASYS n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant une hypersensibilité connue aux interférons alpha, aux produits dérivés d'*E. coli*, au polyéthylèneglycol ou à tout constituant du produit (voir rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- les patients atteints d'hépatite auto-immune;
- les patients atteints de cirrhose décompensée;
- les patients co-infectés par le VIH et le VHC et atteints de cirrhose, dont le score Child-Pugh initial est ≥ 6, sauf si le score élevé (≥ 6) est attribuable à des médicaments connus pour provoquer une hyperbilirubinémie indirecte et en l'absence de signe de décompensation hépatique clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières);
- les patients ayant des antécédents d'affection auto-immune;
- les nouveau-nés et les nourrissons, car PEGASYS contient de l'alcool benzylique. De rares cas de décès de nouveau-nés et de nourrissons ont été associés à une exposition excessive à l'alcool benzylique. On ne connaît pas la quantité d'alcool benzylique pouvant être toxique ou nocive chez les nouveau-nés et les nourrissons;
- les patients qui présentent une affection psychiatrique grave ou des antécédents de trouble psychiatrique grave, qui ont une anomalie préexistante de la glande thyroïdienne dans laquelle la fonction thyroïdienne ne peut pas être maintenue dans les valeurs normales avec la prise de médicaments, ainsi que les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les interférons alpha, y compris PEGASYS (peginterféron alfa-2a), causent ou aggravent des troubles neuropsychiatriques, auto-immuns, ischémiques et infectieux mortels ou mettant la vie en danger. Les patients doivent être surveillés de près et subir des examens cliniques et des analyses biologiques périodiques. La présence de signes ou de symptômes graves et persistants de telles affections, ou leur aggravation, nécessite l'arrêt du traitement. Dans de nombreux cas, mais pas toujours, ces troubles disparaissent après l'arrêt du traitement par l'interféron (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Généralités

Afin de favoriser la traçabilité des produits médicinaux biologiques, le nom commercial (la marque) du produit administré doit être clairement inscrit (ou mentionné) dans le dossier du patient.

L'innocuité et l'efficacité de PEGASYS n'ont pas été établies dans les cas d'échec antérieur d'autres traitements par interféron alpha.

Le traitement par PEGASYS doit être administré sous la conduite d'un médecin ayant la compétence nécessaire. Il peut entraîner des effets indésirables d'intensité modérée ou grave exigeant une réduction de la dose, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement.

Il faut informer les patients des avantages potentiels et des risques liés à l'utilisation de PEGASYS. Si le médecin juge souhaitable que le traitement soit appliqué à domicile, il doit informer le patient sur la façon d'injecter le médicament, et passer en revue avec lui les renseignements destinés aux patients, qui n'énumèrent pas tous les effets indésirables possibles de PEGASYS (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Lorsqu'un traitement à domicile est prescrit, il faut clairement faire comprendre aux patients l'importance d'éliminer le matériel usagé de façon adéquate et de ne pas réutiliser les aiguilles ni les seringues.

Il faut aviser les patients de ne pas changer leur médicament pour un autre interféron pégylé ou interféron alpha sans consulter leur médecin, car un tel changement pourrait nécessiter une adaptation ou modification de la posologie.

Les patients qui éprouvent des étourdissements, une confusion mentale, de la somnolence ou de la fatigue doivent être avertis qu'ils devraient s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Appareil cardiovasculaire

Des troubles cardio-vasculaires, tels qu'hypertension artérielle, arythmies supraventriculaires, insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques et infarctus du myocarde, ont été associés aux traitements par interféron, y compris PEGASYS. Celui-ci doit donc être administré avec prudence aux patients cardiaques. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation avant le début du traitement et être suivis de près pendant le traitement. Il est recommandé d'effectuer un électrocardiogramme, avant l'instauration du traitement par PEGASYS, chez les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes. À l'instar d'autres interférons alpha, PEGASYS

n'est pas recommandé chez les patients déjà atteints d'une affection cardiaque grave, instable ou non maîtrisée. Advenant une détérioration de l'état cardio-vasculaire, il faudrait interrompre ou arrêter le traitement par PEGASYS.

Système cérébrovasculaire

Des manifestations cérébrovasculaires ischémiques et hémorragiques ont été observées chez les patients recevant des traitements à base d'interféron alpha, notamment PEGASYS. Ces manifestations se sont produites chez des patients présentant peu, ou pas, de facteurs de risque d'AVC, y compris des patients de moins de 45 ans. Étant donné qu'il s'agit de cas signalés spontanément, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence et il est difficile d'établir une relation de cause à effet entre le traitement à base d'interféron alpha et ces manifestations.

Système endocrinien/métabolisme

Troubles endocriniens

Comme d'autres interférons alpha, PEGASYS peut causer ou aggraver l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie. Des cas d'hypoglycémie, d'hyperglycémie et de diabète ont été observés chez des patients traités par PEGASYS. Les patients qui présentent au départ une de ces maladies et dont l'état ne peut être stabilisé efficacement par des médicaments ne devraient pas entreprendre de traitement par PEGASYS. Ceux chez qui de tels troubles apparaissent en cours de traitement et qui ne peuvent être stabilisés par des médicaments ne devraient pas poursuivre le traitement par PEGASYS.

Appareil digestif

Colite

Une colite ischémique ou hémorragique, parfois mortelle, a été observée durant les 12 premières semaines de traitement par l'interféron alpha. Les signes caractéristiques de colite sont les douleurs abdominales, la diarrhée sanglante et la fièvre. En cas d'apparition de ces symptômes, il faut cesser immédiatement le traitement par PEGASYS. La colite disparaît habituellement d'une à trois semaines après l'arrêt du traitement par l'interféron alpha. Une rectocolite hémorragique a aussi été observée chez des patients traités par interféron alpha.

Croissance et développement (enfants)

Au cours du traitement associant PEGASYS et la ribavirine pendant un maximum de 48 semaines chez les patients âgés de 5 à 17 ans, la perte pondérale et l'inhibition de la croissance étaient fréquentes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Deux ans après le traitement, 16 % des enfants traités étaient plus de 15 percentiles sous leur courbe de poids initiale et 11 % étaient plus de 15 % percentiles sous leur courbe de taille initiale. Les données à plus long terme disponibles sur les sujets ayant été suivis pendant une durée maximale de 6 ans après le traitement sont trop limitées pour établir le risque d'une taille adulte réduite chez certains patients. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et Populations particulières, Enfants).

Hématologie

Les interférons alpha, y compris PEGASYS, peuvent inhiber la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse, ce qui peut occasionner de graves cytopénies. Dans des cas très rares, les interférons alpha peuvent être associés à une pancytopénie, notamment à une anémie aplasique. L'administration de PEGASYS en association avec d'autres médicaments ayant un pouvoir myélosuppresseur commande donc la prudence. Un hémogramme avant le traitement et

périodiquement pendant le traitement est conseillé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,: Surveillance et épreuves de laboratoire).

PEGASYS doit être employé avec prudence chez les patients ayant au départ un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < $1,5 \times 10^9$/l, une numération plaquettaire < 90×10^9/l ou un taux d'hémoglobine < 100 g/l. Il faut interrompre, au moins temporairement, le traitement par PEGASYS si le NAN ou la numération plaquettaire accuse une forte baisse en cours de traitement (neutrophiles < $0,5 \times 10^9$/l; plaquettes < 25×10^9/l) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

<u>Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique</u>

Troubles hépatiques

Il faut interrompre le traitement par PEGASYS lorsque des signes de décompensation hépatique apparaissent pendant le traitement. Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC qui présentent une cirrhose avancée et qui reçoivent en concomitance un traitement antirétroviral hautement actif (HAART), il peut y avoir un risque accru de décompensation hépatique et, éventuellement, de décès lors du traitement par la ribavirine en association avec des interférons alpha, y compris PEGASYS. Au cours du traitement, les patients co-infectés devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler les signes et symptômes de décompensation hépatique (notamment ascite, encéphalopathie, hémorragies variqueuses, altération de la fonction synthétique hépatique; p. ex. score Child-Pugh ≥ 6). Le score Child-Pugh peut être influencé par des facteurs liés au traitement (p. ex. hyperbilirubinémie indirecte, diminution du taux d'albumine), sans que l'altération soit nécessairement attribuable à une décompensation hépatique. Le traitement par PEGASYS doit être arrêté immédiatement chez les patients qui présentent une décompensation hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatite C chronique : À l'instar d'autres interférons alpha, il y a eu des cas d'augmentation du taux d'ALT au-dessus des valeurs initiales chez des patients traités par PEGASYS, dont certains ayant obtenu une réponse virologique. Si l'élévation du taux d'ALT se poursuit malgré une réduction de la dose ou s'accompagne d'une augmentation de la bilirubinémie, il y a lieu d'arrêter le traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatite B chronique : Contrairement à l'hépatite C chronique, l'exacerbation de la maladie pendant le traitement n'est pas rare et se caractérise par des augmentations passagères et potentiellement significatives des taux sériques d'ALT. Le traitement de l'hépatite B chronique par PEGASYS est souvent associé à des augmentations passagères des taux d'ALT. Les poussées des taux d'ALT s'accompagnent d'une élévation de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline ainsi que, moins fréquemment, d'une prolongation du temps de prothrombine et d'une baisse de l'albuminémie. Lors des essais cliniques sur PEGASYS dans le traitement de l'hépatite B chronique, des poussées marquées des transaminases étaient accompagnées de légères variations d'autres mesures de la fonction hépatique, sans signe de décompensation hépatique. Dans environ la moitié des cas de poussées dépassant 10 fois la limite supérieure de la normale, la dose de PEGASYS a été réduite ou arrêtée temporairement jusqu'à ce que les augmentations des transaminases se résorbent, sans que le reste du traitement soit changé. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique a été recommandée dans tous les cas (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pancréatite

Une pancréatite, parfois mortelle, est survenue en cours de traitement par l'interféron alpha. En présence de signes ou de symptômes évocateurs de pancréatite, il faut cesser temporairement le traitement par PEGASYS. Un diagnostic de pancréatite doit entraîner l'interruption du traitement par PEGASYS.

Hydratation
Les patients sous PEGASYS doivent maintenir une bonne hydratation, des cas d'hypotension artérielle liée à une déperdition hydrique ayant été signalés chez des patients traités par interférons alpha. Un remplacement liquidien peut être nécessaire.

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité aiguës et graves (p. ex. urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie) ont été observées dans de rares cas pendant le traitement par l'interféron alpha et l'on a signalé de très rares cas d'éruptions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique). Si une telle réaction survient au cours du traitement par PEGASYS, il faut arrêter le traitement et appliquer immédiatement un traitement médical approprié. Des éruptions cutanées passagères ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Système immunitaire
L'exacerbation d'une affection auto-immune (p.ex. myosite, hépatite, purpura thrombopénique idiopathique, polyarthrite rhumatoïde, néphrite interstitielle, thyroïdite et lupus érythémateux disséminé) a été signalée chez des patients traités par interféron alpha. PEGASYS est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'affection auto-immune. L'usage d'interférons alpha a été associé à une exacerbation ou à une provocation du psoriasis. L'interruption du traitement est à envisager en cas d'apparition de lésions psoriasiques.

Infections
Bien que la fièvre puisse résulter d'un syndrome pseudogrippal, fréquent pendant le traitement par l'interféron, il y a lieu d'exclure les autres causes de fièvre persistante, en particulier chez les sujets neutropéniques. Des infections graves (bactériennes, virales, fongiques) ont été signalées pendant le traitement par l'interféron alpha, y compris avec PEGASYS. Dans un tel cas, il y a lieu d'instaurer immédiatement un traitement anti-infectieux, et l'abandon du traitement est à envisager.

Fonction visuelle
À l'instar d'autres interférons, de rares cas de rétinopathie (y compris hémorragie rétinienne, exsudats floconneux, œdème papillaire, obstruction d'artère ou de veine rétinienne, et décollement séreux de la rétine) ont été signalés après un traitement par PEGASYS. PEGASYS, comme d'autres interférons, peut entraîner une baisse ou une perte de vision, un œdème maculaire et une névrite optique ou aggraver ces problèmes s'ils sont déjà présents. On doit soumettre tous les patients à un examen ophtalmologique avant le début du traitement et ceux qui ont des problèmes oculaires préexistants (p. ex. rétinopathie diabétique ou hypertensive), à des examens périodiques durant le traitement. Tout patient qui se plaint d'une perte partielle ou totale de la fonction visuelle doit subir rapidement un examen complet de la vue. Il faut interrompre le traitement en cas d'apparition ou d'aggravation d'un trouble ophtalmologique.

Facultés mentales
Des effets psychiques indésirables graves peuvent se manifester chez des patients traités par des interférons, y compris PEGASYS. Une dépression, des idées suicidaires et des tentatives de

suicide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents de maladies mentales. D'autres effets sur le système nerveux central ont été observés avec l'interféron alpha, notamment un comportement agressif, un état de confusion mentale et d'autres perturbations de l'état mental. Les médecins doivent redoubler de prudence lorsqu'ils prescrivent PEGASYS à des sujets ayant des antécédents de dépression et surveiller l'apparition de signes de dépression chez tous leurs patients (adultes et enfants). Avant de commencer le traitement, les médecins doivent avertir leurs patients de l'apparition possible d'un état dépressif et les prier de leur signaler immédiatement tout signe ou symptôme de dépression. Si des symptômes graves persistent, il faut mettre fin au traitement et demander une intervention psychiatrique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'innocuité et l'efficacité de PEGASYS n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et Populations particulières, Enfants).

Usage/abus de substances

Les patients infectés par le VHC ayant en concomitance un trouble lié à l'usage de substances (alcool, cannabis, etc.) courent un risque accru de présenter des troubles psychiatriques ou une exacerbation d'un trouble psychiatrique préexistant lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si le traitement par interféron alpha est jugé nécessaire chez ces patients, il faut évaluer attentivement la présence de comorbidités psychiatriques et le risque d'usage d'autres substances et appliquer une prise en charge adéquate avant d'instaurer le traitement. Au besoin, une approche interdisciplinaire incluant un prestataire de soins de santé mentale ou un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée afin d'évaluer, de traiter et de suivre le patient. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant et même après le traitement. Une intervention précoce en cas de réémergence ou d'apparition de troubles psychiatriques ou d'usage de substances est recommandée.

Fonction rénale

L'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance apparente totale et à une prolongation de la demi-vie. Après l'administration de doses uniques de PEGASYS à des sujets dont la clairance de la créatinine se situe entre 0,33 et 0,67 ml/sec, la moyenne de la clairance apparente totale est inférieure d'environ 30 % à celle des sujets dont la fonction rénale est normale. Il n'existe pas d'information se rapportant aux sujets qui ont une clairance de la créatinine < 0,83 ml/sec et qui ont reçu des doses multiples. Comme tous les patients traités par PEGASYS, les patients présentant une insuffisance rénale peuvent nécessiter une adaptation posologique advenant des effets indésirables modérées ou graves (confirmés par des examens cliniques et/ou des analyses de laboratoire) en cours de traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique — Populations particulières et états pathologiques).

Appareil respiratoire

À l'instar d'autres interférons alpha, des symptômes pulmonaires, notamment la dyspnée, l'infiltration pulmonaire, la pneumonie, la pneumonite — dans certains cas mortels — et l'hypertension pulmonaire, ont été signalés pendant le traitement par PEGASYS. Tout patient qui présente fièvre, toux et dyspnée ou d'autres symptômes respiratoires doit subir une radiographie pulmonaire. S'il y a des signes d'infiltration pulmonaire persistante ou inexpliquée ou d'altération de la fonction pulmonaire, il faut arrêter le traitement. PEGASYS RBV ne doit pas être administré aux patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Fonction sexuelle/reproduction

Troubles de la reproduction

Le pouvoir tératogène du peginterféron alfa-2a n'a pas fait l'objet d'étude. Le traitement par l'interféron alfa-2a a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'activité abortive chez le singe rhésus; aucun effet tératogène n'a été observé chez les petits nés à terme (voir Populations particulières, Femmes enceintes).

Transplantation

L'innocuité et l'efficacité de PEGASYS chez les personnes ayant subi une transplantation du foie ou d'autres transplantations n'ont pas été établies. À l'instar d'autres interférons alpha, des rejets de greffe hépatique ou rénale ont été signalés avec PEGASYS, administré seul ou en association avec COPEGUS.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de PEGASYS chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Le produit ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Comme c'est le cas avec d'autres interférons alpha, on doit conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par PEGASYS d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement (voir Fonction sexuelle/reproduction).

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si PEGASYS ou ses constituants passent dans le lait maternel humain. L'effet de PEGASYS ingéré à partir du lait maternel par les nourrissons n'a pas été évalué. À cause du risque d'effets indésirables provoqués par le médicament chez les bébés nourris au sein, il faut prendre la décision d'arrêter soit l'allaitement ou le traitement par PEGASYS, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de PEGASYS n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans. De plus, les solutions injectables de PEGASYS contiennent de l'alcool benzylique. L'utilisation de ce médicament chez les nouveau-nés ou les nourrissons est donc à proscrire (voir aussi INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Croissance et développement [enfants]).

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de personnes âgées de 65 ans ou plus dans les études cliniques sur PEGASYS, administré seul ou en association avec COPEGUS, il n'a pas été possible de déterminer si ces personnes répondent différemment au traitement, comparativement aux sujets plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il y a lieu d'effectuer des bilans hématologiques et biochimiques courants chez tous les patients avant l'instauration du traitement par PEGASYS. Une fois le traitement amorcé, on doit aussi faire un hémogramme après deux et quatre semaines et des analyses biochimiques après quatre semaines. D'autres épreuves doivent être effectuées périodiquement pendant le traitement.

Les critères d'inclusion utilisés pour les essais cliniques de PEGASYS peuvent servir de guide en ce qui concerne les valeurs de départ acceptables pour commencer le traitement :

- Numération plaquettaire $\geq 90 \times 10^9$/l (75×10^9/l chez les patients atteints de cirrhose ou en transition vers la cirrhose);

- NAN ≥ 1,5 × 10^9/l;
- Créatinine sérique < 1,5 fois la limite supérieure de la normale;
- TSH et T_4 dans les limites normales ou fonction thyroïdienne bien stabilisée;
- Co-infection par le VIH et le VHC : CD4+ ≥ 200/µl ou CD4+ ≥ 100/µl− < 200/µl et ARN du VIH-1 < 5000 copies/ml au test Amplicor HIV-1 Monitor Test, v 1.5.

Le traitement par PEGASYS a été associé à une diminution du nombre de leucocytes et du NAN, apparaissant habituellement au cours des deux premières semaines de traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans les essais cliniques, ces baisses ont rarement progressé par la suite. Une réduction de la dose est recommandée lorsque le NAN descend au-dessous de 0,75 × 10^9/l (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique). Un NAN inférieur à 0,5 × 10^9/l commande l'interruption du traitement jusqu'à ce que la valeur remonte à plus de 1,0 × 10^9/l. Dans les essais cliniques sur PEGASYS, la diminution du NAN a été réversible après réduction de la dose ou arrêt du traitement.

Le traitement par PEGASYS a été associé à une diminution de la numération plaquettaire, qui est revenue aux valeurs préthérapeutiques pendant la période d'observation post-thérapeutique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il est recommandé de diminuer la dose quand la numération plaquettaire baisse au-dessous de 50 × 10^9/l et d'interrompre le traitement quand elle chute au-dessous de 25 × 10^9/l (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

Changements dans la fonction thyroïdienne : La survenue d'anomalies de la fonction thyroïdienne ou l'aggravation de troubles thyroïdiens préexistants ont été signalées lors de l'utilisation de traitements par interférons alpha, y compris PEGASYS RBV. L'abandon du traitement doit être envisagé chez les patients dont les anomalies de la fonction thyroïdienne ne peuvent pas être adéquatement traitées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La fréquence et la gravité des effets indésirables les plus courants sont semblables, que les patients soient traités par PEGASYS (peginterféron alfa-2a) ou par interféron alfa-2a.

Les effets indésirables signalés le plus souvent à la dose de 180 µg de PEGASYS ont surtout été d'intensité légère à modérée et ont pu être surmontées sans ajustement posologique ni arrêt du traitement.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Hépatite C chronique — mono-infection

Dans les essais cliniques sur la mono-infection par le VHC, la fréquence d'abandon du traitement à cause d'effets indésirables et d'anomalies des épreuves de laboratoire, pour tous les sujets, a été de 10 %, de 9 % et de 13 % pour l'interféron alfa-2a (IFN), PEGASYS et l'association PEGASYS RBV, respectivement. Seuls 1 % ou 3 % des patients ont dû cesser le traitement par PEGASYS ou par l'association PEGASYS RBV à cause d'anomalies des

épreuves de laboratoire. Les taux d'abandon parmi les patients atteints de cirrhose ont été semblables à ceux de l'ensemble des sujets.

Co-infection par le VIH et le VHC
Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, les effets cliniques indésirables signalés lors du traitement par PEGASYS, PEGASYS RBV ou interféron alfa-2a plus ribavirine étaient semblables à celles observées chez les patients uniquement infectés par le VHC.

Lors de l'étude portant sur la co-infection, la fréquence d'abandon du traitement à cause d'effets cliniques indésirables, d'anomalies des épreuves de laboratoire ou de maladies définissant le sida a été de 16 % pour PEGASYS en monothérapie et de 15 % pour PEGASYS RBV et pour l'association interféron alfa-2a plus ribavirine administrée pendant 48 semaines. Respectivement 4 %, 3 % ou 1 % des patients ont dû cesser le traitement par PEGASYS, PEGASYS RBV ou interféron alfa-2a plus ribavirine à cause d'anomalies des épreuves de laboratoire. Avec l'association PEGASYS RBV, il a fallu modifier la dose de PEGASYS chez 39 % des patients co-infectés, tandis que la dose de COPEGUS a été modifiée chez 37 % d'entre eux. Avec le traitement par interféron alfa-2a plus ribavirine, la dose d'interféron alfa-2a a dû être modifiée chez 16 % des patients co-infectés, et celle de COPEGUS, chez 28 % de ces patients. Avec PEGASYS pris en monothérapie, la dose de PEGASYS a dû être modifiée chez 38 % des patients co-infectés. Des effets indésirables graves ont été signalés chez respectivement 21 %, 17 % et 15 % des patients recevant PEGASYS en monothérapie, l'association PEGASYS RBV ou l'interféron alfa-2a plus ribavirine.

On possède peu de données sur l'innocuité (n = 31) chez les patients co-infectés ayant un nombre de CD4+ < 200/µl et traités par PEGASYS ou PEGASYS RBV. Le traitement à base de PEGASYS était associé à une réduction du nombre absolu de cellules CD4+ lors du traitement, sans réduction du pourcentage de CD4+. Les numérations de CD4+ sont revenues aux valeurs initiales pendant la période de suivi de l'étude. Le traitement à base de PEGASYS n'a pas eu d'effet négatif apparent sur le contrôle de la virémie du VIH pendant le traitement ou le suivi.

Hépatite B chronique
Dans les essais cliniques comportant des suivis de 48 et de 24 semaines, le profil d'innocuité de PEGASYS dans le traitement de l'hépatite B chronique était semblable à celui observé avec l'hépatite C chronique (voir tableau 1). Chez les patients traités par PEGASYS, 88 % ont subi des effets indésirables, comparativement à 53 % des patients du groupe témoin, traités par la lamivudine. Quelque 6 % des patients sous PEGASYS et 4 % des patients sous lamivudine ont subi des effets indésirables graves pendant ces études. Cinq pour cent des patients ont abandonné le traitement par PEGASYS en raison d'effets indésirables ou d'anomalies des épreuves de laboratoire, tandis que moins de 1 % des patients ont arrêté le traitement par la lamivudine pour des causes d'innocuité. Les taux d'abandon chez les patients cirrhotiques étaient semblables à ceux relevés dans la population globale de chaque groupe de traitement. L'ajout de la lamivudine n'a eu aucun effet sur le profil d'innocuité de PEGASYS.

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Tableau 1a **Effets indésirables (incidence ≥ 10 %, quel que soit le groupe de traitement)**

	VHB		VHC						VIH-VHC			
	PEGASYS 180 µg* (N = 448)		Interféron alfa-2a 3 MUI (N = 323)		Interféron alfa-2a 6/3 MUI (N = 261)		PEGASYS 180 µg (N = 827)		Interféron alfa-2a 3 MUI + rivabirine 800 mg (N = 285)		PEGASYS 180 µg (N = 286)	
	N (%)		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Troubles gastro-intestinaux												
Nausées	29	(6)	101	(31)	80	(31)	199	(24)	54	(19)	54	(19)
Diarrhée	28	(6)	44	(14)	48	(18)	132	(16)	29	(10)	35	(12)
Douleurs abdominales	19	(4)	50	(15)	35	(13)	120	(15)	17	(6)	18	(6)
Nausées et vomissement	9	(2)	19	(6)	25	(10)	43	(5)	22	(8)	18	(6)
Troubles généraux												
Fatigue	93	(21)	147	(46)	152	(58)	405	(49)	102	(36)	104	(36)
Frissons solennels	28	(6)	134	(41)	112	(43)	219	(30)	49	(17)	41	(14)
Pyrexie	233	(52)	94	(29)	141	(54)	249	(35)	92	(32)	101	(35)
Réaction au point d'injection	33	(7)	71	(22)	40	(15)	178	(22)	24	(8)	23	(8)
Douleurs	6	(1)	46	(14)	27	(10)	89	(11)	11	(4)	14	(5)
Asthénie	50	(11)	27	(8)	9	(3)	56	(7)	65	(23)	56	(20)
Troubles métaboliques et nutritionnels												
Anorexie	59	(13)	37	(11)	61	(23)	131	(16)	71	(25)	59	(21)
Perte de poids	18	(4)	11	(3)	7	(3)	44	(5)	36	(13)	44	(15)
Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os												
Myalgie	114	(25)	115	(36)	108	(41)	307	(37)	77	(27)	82	(29)
Arthralgie	43	(10)	87	(27)	82	(31)	211	(26)	36	(13)	43	(15)
Dorsalgie	8	(2)	31	(10)	27	(10)	67	(8)	8	(3)	18	(6)
Troubles neurologiques												
Céphalées	103	(23)	174	(54)	165	(63)	428	(52)	97	(34)	84	(29)
Insomnie	25	(6)	78	(24)	57	(22)	167	(20)	66	(23)	46	(16)
Étourdissements (vertiges exclus)	28	(6)	33	(10)	39	(15)	120	(15)	26	(9)	7	(2)
Difficulté de concentration	9	(2)	31	(10)	26	(10)	76	(9)	7	(2)	7	(2)
Troubles psychiques												
Dépression	17	(4)	51	(16)	57	(22)	148	(18)	57	(20)	45	(16)
Irritabilité	14	(3)	67	(21)	29	(11)	141	(17)	48	(17)	45	(16)
Troubles cutanés et sous-cutanés												
Alopécie	78	(17)	78	(24)	92	(35)	187	(23)	13	(5)	19	(7)
Prurit	25	(6)	20	(6)	24	(9)	104	(13)	11	(4)	12	(4)

*Dans les essais cliniques, 450 patients ont reçu PEGASYS en association avec la lamivudine. L'ajout de la lamivudine n'a eu aucun effet sur le profil d'innocuité de PEGASYS.

Tableau 1b Réactions indésirables signalées avec une incidence ≥ 1 % mais < 10 % chez les patients traités par l'association PEGASYS RBV ou PEGASYS en monothérapie lors des essais cliniques

	Tout groupe de traitement		VIH-VHC seulement
Système organique	**Fréquent ≥ 5 % à < 10 %**	**Fréquent ≥ 1 % à < 5 %**	**Autres effets indésirables ≥ 1 % à ≤ 3 %**
Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique		lymphadénopathie, thrombopénie	
Troubles cardiaques		palpitations, œdème périphérique, tachycardie	
Troubles de l'oreille et de la cochlée		vertige, otalgie, acouphène	
Troubles endocriniens		hyperthyroïdie, hypothyroïdie	
Troubles oculaires		vue brouillée, xérophtalmie, inflammation oculaire, douleur oculaire	
Troubles gastro-intestinaux	sécheresse buccale, dyspepsie	ulcérations buccales, flatulence, saignements des gencives, stomatite, constipation, dysphagie, glossite	chéilite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	malaises	léthargie, douleur thoracique, bouffées de chaleur, soif, syndrome pseudogrippal	
Infections et infestations		herpès simplex, infections des voies respiratoires supérieures, bronchite, candidose orale	grippe, pneumonie
Blessure et empoisonnement		abus de substances	
Troubles métaboliques et nutritionnels		déshydratation	hyperlactacidémie/acidose lactique
Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os	dorsalgie	crampes musculaires, douleur à la nuque, douleur musculo-squelettique, douleur osseuse, arthrite, faiblesse musculaire	
Troubles neurologiques	troubles de la mémoire	altération du goût, faiblesse, paresthésie, hypoesthésie, tremblements, migraine, somnolence, hyperesthésie, cauchemars, syncope	
Troubles psychiatriques	anxiété, changement d'humeur, troubles émotionnels	nervosité, baisse de la libido, agressivité, idées suicidaires, confusion	labilité de l'affect, apathie
Troubles rénaux et urinaires			chromaturie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		Impuissance	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	dyspnée, toux	mal de gorge, douleur pharyngolaryngée, dyspnée d'effort, épistaxis, rhinopharyngite, congestion sinusale, rhinite, congestion nasale	
Troubles cutanés et sous-cutanés	éruption, transpiration accrue	eczéma, sueurs nocturnes, psoriasis, réaction de photosensibilité, urticaire, troubles cutanés	lipodystrophie acquise
Troubles vasculaires		Bouffées vasomotrices, hypertension	

À l'instar d'autres interférons, des cas isolés (< 1 %) d'effets indésirables *graves* suivants ont été signalés chez les patients recevant PEGASYS en monothérapie ou l'association PEGASYS RBV lors des essais cliniques :

Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique : purpura thrombopénique thrombotique (PTT)
Troubles cardiaques : arythmie, fibrillation auriculaire, péricardite
Troubles oculaires : ulcère cornéen
Troubles gastro-intestinaux : ulcère gastroduodénal, saignements gastro-intestinaux, pancréatite, distension abdominale
Troubles immunitaires : phénomène auto-immun (p. ex. PTI, thyroïdite, psoriasis, arthrite rhumatoïde, LES), sarcoïdose
Infections et infestations : infection cutanée, otite externe, endocardite
Troubles hépato-biliaires : dysfonctionnement hépatique, stéatose hépatique, cholangite, néoplasme hépatique malin
Troubles neurologiques : myosite, neuropathie périphérique*, coma
Troubles psychiatriques : suicide, crise de panique, trouble psychotique, hallucination
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite interstitielle avec issue fatale, embolie pulmonaire
Troubles vasculaires : hémorragie cérébrale

Dans de rares cas, les interférons alpha, y compris PEGASYS en monothérapie ou PEGASYS RBV, peuvent être associés à une pancytopénie, et de très rares cas d'anémie aplastique ont aussi été signalés.

Des cas de rares à très rares de troubles auditifs (surdité) ont été signalés.

Des effets indésirables observés lors de l'emploi d'autres interférons alpha pourraient aussi se produire avec PEGASYS, notamment la colite et la pancréatite.

*Dans le protocole NR15961(VIH-VHC), la fréquence signalée était de 2 % dans le groupe recevant PEGASYS en monothérapie.

Enfants atteints d'hépatite C chronique

Lors d'une étude clinique, on a observé un retard dans la croissance staturo-pondérale de sujets pédiatriques traités par l'association PEGASYS-ribavirine par rapport à leur état initial après 48 semaines de traitement. Les scores z pour la taille et le poids en fonction de l'âge avaient diminué pendant le traitement, ainsi que leurs rangs centiles sur la courbe normale. Toutefois, à la fin des 2 ans de suivi après le traitement, la plupart des sujets avaient retrouvé leur percentile initial par rapport à la normale des courbes de croissance staturo-pondérale (le percentile moyen du poids selon l'âge était de 64 % au départ et de 60 % après 2 ans de suivi post-thérapeutique, tandis que le percentile moyen de la taille était de 54 % au départ et de 56 % après 2 ans de suivi post-thérapeutique). À la fin du traitement, 43 % (23 sur 53) des sujets ont vu le percentile de leur poids baisser de 15 centiles ou plus, tandis que le percentile de la taille de 25 % (13 sur 53) des sujets avait baissé de 15 centiles ou plus par rapport à la normale des courbes de croissance staturo-pondérale. Deux ans après le traitement, 16 % (6 sur 38) des sujets conservaient un décalage de 15 centiles ou plus pour leur poids par rapport à leur courbe pondérale initiale, tandis

que 11 % (4 sur 38) d'entre eux conservaient un décalage de 15 centiles ou plus pour leur taille par rapport à leur courbe de croissance initiale.

Parmi les sujets ayant terminé l'étude originale, 55 % (21 sur 38) ont été inscrits au suivi à long terme d'une durée maximale de six ans après le traitement. L'étude a démontré que le rétablissement de la croissance deux ans après le traitement se maintenait six ans après le traitement. Parmi les quatre sujets qui étaient plus de 15 percentiles sous leur courbe de taille initiale deux ans après le traitement, deux ont participé à l'étude de suivi à long terme. Six ans après le traitement, un sujet (n = 1) était revenu à un percentile de taille comparable à son percentile initial et un facteur causatif non lié au traitement avait été déterminé chez l'autre (n = 1). Les données à plus long terme disponibles sur les sujets qui ont été suivis pendant un maximum de six ans après le traitement sont trop limitées pour déterminer le risque de taille adulte réduite chez certains patients. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et Populations particulières, Enfants).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Paramètres hématologiques
À l'instar d'autres interférons, PEGASYS à la dose de 180 µg et l'association PEGASYS RBV ont été associés à une diminution des valeurs hématologiques. Celles-ci se sont généralement améliorées après modification de la dose et étaient revenues aux valeurs préthérapeutiques quatre à huit semaines après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bien que les effets toxiques hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) se soient produits plus fréquemment chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, dans la majorité des cas, ils se sont améliorés après une modification de la dose et l'administration de facteurs de croissance. Ils ont rarement exigé l'arrêt prématuré du traitement.

Hémoglobine et hématocrite — Le traitement de l'hépatite C par 180 µg de PEGASYS, 3 MUI d'interféron alfa-2a ou 6-3 MUI d'interféron alfa-2a a été associé à de légères baisses graduelles des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Moins de 1 % de l'ensemble des sujets traités par PEGASYS, y compris ceux qui présentaient une cirrhose, a nécessité une adaptation posologique à cause d'une anémie (hémoglobine < 100 g/l). Aucun patient recevant l'interféron alfa-2a n'a eu besoin d'une modification de la dose en raison d'une anémie liée à une baisse des taux d'hémoglobine. L'anémie causée par l'hémolyse est la toxicité la plus significative du traitement par la ribavirine. Lors des essais cliniques, on a observé une anémie (hémoglobine < 100 g/l) chez 13 % des patients recevant l'association PEGASYS RBV. La baisse maximale d'hémoglobine a eu lieu pendant les huit premières semaines de traitement par la ribavirine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

Il a fallu modifier la dose de COPEGUS en raison de l'anémie chez environ 10 % des patients recevant l'association PEGASYS RBV. La fréquence de diminution dans les taux d'hémoglobine à un niveau < 100 g/l était la plus basse chez les patients recevant 800 mg de COPEGUS pendant 24 semaines; dans ce groupe, l'hémoglobinémie n'est jamais descendue à moins de 85 g/l.

L'anémie (hémoglobine < 100 g/l) a été signalée chez respectivement 8 % et 14 % des patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par PEGASYS en monothérapie ou par l'association PEGASYS RBV.

Leucocytes — Le traitement par PEGASYS pour l'hépatite C a entraîné une diminution à la fois du nombre total de leucocytes et du NAN. Le NAN a baissé temporairement en deçà de 0,5 × 10^9/l à un moment donné du traitement chez environ 3,8 % des patients traités par PEGASYS et 5 % des patients sous PEGASYS RBV, comparativement à 1,2 % des patients recevant 3 MUI d'interféron alfa-2a et à 1,5 % de ceux qui recevant 6-3 MUI d'interféron alfa-2a.

On a relevé des baisses du NAN à des niveaux inférieurs à 0,5 × 10^9/l chez respectivement 13 % et 11 % des patients co-infectés par le VIH et le VHC recevant PEGASYS en monothérapie ou l'association PEGASYS RBV.

Numération plaquettaire — Le traitement par PEGASYS a été associé à une diminution du nombre de plaquettes. Dans les essais cliniques sur l'hépatite C chronique, on a relevé des numérations plaquettaires inférieures à 50 × 10^9/l chez environ 5 % des sujets recevant PEGASYS, par rapport à une incidence de 2,5 % dans le groupe sous 3 MUI d'interféron alfa-2a et de 1,5 % dans le groupe recevant 6-3 MUI d'interféron alfa-2a. La plupart de ces patients étaient cirrhotiques au départ ou présentaient une numération plaquettaire de 75 × 10^9/l seulement au moment de leur admission dans les essais.

On a relevé des numérations plaquettaires inférieures à 50 × 10^9/l chez respectivement 10 % et 8 % des patients co-infectés par le VIH et le VHC recevant PEGASYS en monothérapie et l'association PEGASYS RBV.

Lors des essais cliniques sur l'hépatite B, 14 % des patients ont présenté des baisses du nombre de plaquettes en deçà de 50 × 10^9/l, principalement chez les patients ayant une faible numération plaquettaire lors de leur inscription à l'étude.

Paramètres biochimiques
ALT : Lors des essais cliniques sur l'HBC, on a observé des augmentations des taux d'ALT de 5 et 10 fois la limite supérieure de la normale chez 25 % et 27 % des patients; 12 % et 18 % des patients ont présenté des augmentations supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale pendant le traitement de l'hépatite B de formes AgHBe-négative et AgHBe-positive, respectivement. Dans l'ensemble, on a modifié la dose en raison des poussées des taux d'ALT chez 11 % des patients, et < 1 % des patients ont arrêté le traitement pour cette raison. Après l'arrêt du traitement par PEGASYS, des poussées des taux d'ALT de 5 à 10 fois la limite supérieure de la normale se sont produites chez 13 % et 16 % des patients, tandis que des poussées des taux d'ALT supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez 7 % et 12 % des patients présentant une hépatite de formes AgHBe-négative et AgHBe-positive, respectivement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Fonction thyroïdienne : Le traitement par PEGASYS a été associé à des anomalies d'importance clinique dans les résultats des épreuves d'exploration de la fonction thyroïdienne ayant nécessité une intervention clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire). Les fréquences de ces anomalies ont été semblables à celles observées avec d'autres interférons.

Triglycérides : On a observé une augmentation des taux de triglycérides chez les patients traités par interféron alpha, y compris PEGASYS.

Voir la monographie de PEGASYS RBV pour une liste complète des effets indésirables du traitement d'association PEGASYS RBV.

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Au cours de la période post-commercialisation, un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, une aplasie érythrocytaire pure et des idées d'homicide ont été signalés, quoique très rarement, pendant le traitement d'association par PEGASYS RBV.

De rares cas de déshydratation ont été signalés pendant le traitement d'association par PEGASYS RBV.

À l'instar d'autres interférons, un décollement séreux de la rétine a été signalé pendant le traitement d'association par PEGASYS RBV.

À l'instar d'autres interférons alpha, des rejets de greffe hépatique ou rénale ont été signalés avec PEGASYS, administré seul ou en association avec COPEGUS.

Les effets indésirables signalés après la commercialisation sont la pigmentation de la langue et les crises épileptiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction pharmacocinétique entre PEGASYS (peginterféron alfa-2a) et la ribavirine n'a été observée dans les essais cliniques sur le VHC au cours desquels PEGASYS était administré en association avec la ribavirine. De même, la lamivudine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de PEGASYS dans les essais cliniques sur le VHB au cours desquels PEGASYS était administré en association avec la lamivudine.

Le traitement par 180 µg de PEGASYS une fois par semaine pendant quatre semaines n'a pas modifié la pharmacocinétique du tolbutamide (CYP 2C9), de la méphénytoïne (CYP 2C19), de la débrisoquine (CYP 2D6) et de la dapsone (CYP 3A4) chez des sujets masculins sains.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Peginterféron alfa-2a et méthadone	EC	Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de 24 patients porteurs du VHC recevant en concomitance un traitement d'entretien par la méthadone (dose médiane de 95 mg; gamme de 30 mg à 150 mg), le traitement par PEGASYS à raison de 180 µg s.c. 1 fois/sem. pendant 4 sem. a été associé à une augmentation des taux moyens de méthadone de 10 % à 15 % par rapport aux valeurs initiales	On ne connaît pas l'importance clinique de cette constatation; toutefois, il faut surveiller chez les patients la présence de signes et symptômes de toxicité liée à la méthadone.
Peginterféron alfa-2a et théophylline	T	PEGASYS est un léger inhibiteur du CYP 1A2 puisqu'une augmentation de 25 % de l'ASC de la théophylline a été observée dans la même étude. Des effets semblables sur la pharmacocinétique de la théophylline ont été constatés après un traitement par des interférons alpha standard. Il a été mis en évidence que les interférons alpha modifient le métabolisme oxydatif de certains médicaments en diminuant l'activité des enzymes microsomiques hépatiques du cytochrome P450	Les patients qui prennent de la théophylline en même temps que PEGASYS doivent faire l'objet d'une surveillance de la concentration sanguine de théophylline et d'une adaptation de la posologie de ce médicament

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Peginterféron alfa-2a et telbivudine
Une étude clinique pilote sur l'hépatite B, non commanditée par Roche et évaluant l'association de telbivudine (600 mg/jour) et d'interféron alfa-2a pégylé (180 microgrammes/semaine par voie sous-cutanée) a montré que ce traitement était associé à un risque accru de **neuropathie périphérique grave,** à une fréquence de 10 %. La présence d'un risque accru ne peut être écartée en cas de traitement d'association avec d'autres interférons (pégylés ou standards). Le bienfait de la telbivudine en association avec l'interféron alfa (pégylé ou standard) n'a pas été établi chez les patients. Il n'est donc pas recommandé d'administrer la telbivudine en association avec PEGASYS.

Interactions médicament-plante médicinale
Des symptômes pulmonaires sont apparus plus fréquemment lorsque les patients prenaient du sho-saiko-to, plante médicinale chinoise aussi connue sous le nom de Xiao-Chai-Hu, pendant leur traitement par l'interféron alfa-2a. Les patients traités par interféron doivent s'abstenir d'utiliser cette plante médicinale.

Interactions avec les épreuves de laboratoire
Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
La substitution par tout autre produit médicinal biologique exige le consentement du médecin prescripteur.

Le traitement doit être adapté au patient en fonction de la réponse au traitement et de la tolérabilité du schéma thérapeutique.

L'auto-injecteur étant conçu pour administrer tout le contenu, il ne devrait être utilisé que chez les patients qui ont besoin d'une dose complète. Si la dose nécessaire ne peut être administrée à l'aide d'un auto-injecteur, il faut utiliser des seringues préremplies ou des fioles pour administrer la dose nécessaire.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Hépatite C chronique — mono-infection
La posologie recommandée pour PEGASYS est de 180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse.

Co-infection par le VIH et le VHC
La posologie recommandée pour PEGASYS est de 180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée, quel que soit le génotype. L'efficacité et l'innocuité d'une durée de traitement inférieure à 48 semaines n'ont pas été évaluées.

Prévisibilité précoce de la réponse : Il faut évaluer la réponse virologique après 12 semaines de traitement. L'arrêt du traitement est à envisager si un patient atteint d'hépatite C (y compris une co-infection par le VIH et le VHC) n'a pas obtenu à ce moment une clairance virale ou une réduction de l'ARN du VHC par rapport aux valeurs initiales d'au moins 99 % (voir ESSAIS CLINIQUES).

Hépatite B chronique
La posologie recommandée pour PEGASYS est de 180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse.

Ajustement posologique

Règle générale
La survenue d'effets indésirables (cliniques ou biologiques) d'intensité modérée ou grave commande une réduction de la dose. En règle générale, un ajustement initial à 135 µg sera suffisant, mais, dans certains cas, il faudra réduire la dose jusqu'à 90 µg. Après atténuation de l'effet indésirable, on pourra envisager de revenir progressivement à la dose originale (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Hématologie
Il est recommandé de porter la dose de PEGASYS à 135 µg si le NAN est inférieur à $7,5 \times 10^9$/l. Si le NAN chute en deçà de $0,5 \times 10^9$/l, on interrompra le traitement jusqu'à ce que le NAN ait remonté à plus de $1,0 \times 10^9$/l. On reprendra ensuite le traitement à la dose de 90 µg et on surveillera le NAN.

Il est recommandé de réduire la dose de moitié (90 µg) si la numération plaquettaire est inférieure à 50×10^9/l et de cesser le traitement si elle descend au-dessous de 25×10^9/l.

Fonction hépatique

Les anomalies des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques fluctuent souvent chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique. À l'instar d'autres interférons alpha, PEGASYS a occasionné une hausse du taux d'ALT par rapport aux valeurs initiales chez des patients, dont certains ayant affiché une réponse virologique.

Si les taux d'ALT continuent d'augmenter chez les patients atteints d'hépatite C chronique, la dose doit être réduite à 90 µg. Si la hausse du taux d'ALT s'accentue malgré une réduction de la dose ou s'accompagne d'une augmentation de la bilirubinémie ou de signes de décompensation hépatique, il y a lieu de mettre fin au traitement.

Chez les patients atteints d'hépatite B chronique, il n'est pas rare que les taux d'ALT atteignent temporairement des valeurs allant parfois jusqu'à 10 fois la limite supérieure de la normale. Ces augmentations pourraient être un indice de clairance immunologique. Avec la poursuite du traitement, lors de poussées des taux d'ALT, il faut envisager une surveillance plus fréquence de la fonction hépatique. Si la dose de PEGASYS est réduite ou l'administration temporairement arrêtée, le traitement peut être repris une fois la poussée résorbée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dépression

Il faut faire preuve d'une prudence extrême lors de l'utilisation de PEGASYS chez des patients ayant des antécédents de dépression, et les médecins doivent surveiller étroitement tous les patients à la recherche de signes de dépression. En cas de dépression légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En cas de dépression modérée, une réduction initiale de la dose à 135 µg est recommandée; toutefois, une réduction de la dose à 90 µg pourrait être nécessaire. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit. La fréquence et la nature de la surveillance doivent reposer sur le jugement clinique du médecin. Si des symptômes sévères persistent, le traitement doit être interrompu et une intervention psychiatrique doit être appliquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Populations particulières

Insuffisance rénale : La dose initiale recommandée de PEGASYS (180 µg une fois par semaine) n'a pas besoin d'être modifiée lorsque la clairance de la créatinine dépasse 0,33 ml/sec. Il faut surveiller de près l'apparition de signes ou de symptômes de toxicité par l'interféron chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

En présence d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, une dose initiale de 135 µg doit être utilisée. Quels que soient la dose initiale et le degré d'insuffisance rénale, il faut surveiller les patients au cours du traitement et réduire leur dose de PEGASYS de manière appropriée si un effet indésirable apparaît (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique — Populations particulières et états pathologiques).

Personnes âgées : D'après les données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, de tolérabilité et d'innocuité tirées des essais cliniques, aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients âgés dont la fonction rénale est normale.

Insuffisance hépatique : Il a été montré que PEGASYS était efficace et sans danger chez les patients présentant une cirrhose compensée (p.ex. classe A de Child-Pugh). Le traitement par PEGASYS en présence d'une affection hépatique décompensée n'a pas fait l'objet d'étude (p.ex. classe B ou C de Child-Pugh ou hémorragie de varices œsophagiennes) (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La classification de Child-Pugh répartit les patients en trois classes, A, B ou C (c'est-à-dire troubles hépatiques légers, modérés ou graves), qui correspondent respectivement à un score compris entre 5 et 6, 7 et 9 ou 10 et 15.

Tableau 3 Évaluation modifiée

Évaluation	Degré d'anomalie	Score
Encéphalopathie	Aucune Grade 1–2 Grade 3–4*	1 2 3
Ascite	Aucune Légère Modérée	1 2 3
Bilirubine sérique (mg/dl) (unité SI = µmol/l)	< 2 2-3 > 3 < 34 34-51 > 51	1 2 3 1 2 3
Albumine sérique (g/l)	> 35 35-28 < 28	1 2 3
RIN	< 1,7 1,7–2,3 > 2,3	1 2 3

Classification selon Trey, Burns et Saunders (1966)

Dose oubliée

Si une dose de PEGASYS a été oubliée et que l'on se rend compte de l'oubli au cours des deux jours suivants, la dose de PEGASYS doit être administrée le plus rapidement possible. La dose prévue suivante doit être administrée selon le calendrier habituel. S'il s'est écoulé plus de deux jours depuis la dernière prise, le médecin doit user de son jugement clinique pour décider du calendrier d'administration.

Administration

Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour préparer PEGASYS. PEGASYS est administré une fois par semaine par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La solution doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration. Ne pas utiliser PEGASYS si la solution contient des particules ou si elle a changé de couleur.

SURDOSAGE

On possède peu d'expérience sur le surdosage. La plus forte dose reçue par un patient était de sept fois la dose prévue de PEGASYS (peginterféron alfa-2a), à savoir 180 µg par jour pendant sept jours. Aucune réaction grave n'a été imputée aux surdosages. Des sujets atteints de cancer ont reçu jusqu'à 630 µg de PEGASYS par semaine. Les effets toxiques limitant la dose étaient la fatigue, l'élévation des enzymes hépatiques, la neutropénie et la thrombopénie. Il n'existe pas d'antidote spécifique à PEGASYS. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est doté des activités antivirale et antiproliférative *in vitro* caractéristiques de l'interféron alfa-2a. Les interférons se lient à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules et déclenchent une voie complexe de signalisation intracellulaire et l'activation rapide de la transcription génique. Les gènes stimulés par les interférons modulent de nombreux effets biologiques, notamment l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées, l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'immunomodulation. La pertinence clinique de ces actions *in vitro* est inconnue.

Pharmacodynamie

Les taux d'ARN du VHC baissent en deux phases chez les sujets répondeurs atteints d'hépatite C, accompagnée ou non de cirrhose compensée, traités par 180 µg de PEGASYS. La première phase de déclin survient dans les 24 à 36 heures suivant la première dose de PEGASYS chez les patients ayant une réponse soutenue et chez certains de ceux dont la réponse virologique n'est pas soutenue. Dans les cas de réponse virologique soutenue, la deuxième phase de déclin se produit au cours des quatre à 16 semaines suivantes. Le traitement à raison de 180 µg de PEGASYS par semaine accentue la clairance de virions et améliore la réponse virologique à la fin du traitement comparativement au traitement par l'interféron alfa-2a.

PEGASYS stimule la production de protéines effectrices telles que la néoptérine sérique, la 2',5'-oligoadénylate synthétase (2',5'-OAS); il élève la température corporelle et cause une diminution réversible des numérations leucocytaire et plaquettaire. La stimulation de la 2',5'-OAS est maximale après des doses uniques de 135 à 180 µg de PEGASYS et reste maximale pendant tout l'intervalle posologique d'une semaine. L'ampleur et la durée de l'activité de la 2',5'-OAS induite par PEGASYS chez les sujets de plus de 62 ans et les sujets atteints d'insuffisance rénale importante (clairance de la créatinine entre 0,33 et 0,67 ml/sec) ont été inférieures à celles observées chez les sujets sains. La corrélation entre la pharmacologie *in vitro* et *in vivo* et les effets pharmacodynamiques et cliniques est inconnue.

Pharmacocinétique

La structure de la fraction PEG influe directement sur la pharmacologie clinique de PEGASYS. Plus précisément, la taille, la ramification et le lieu d'accrochage de la fraction PEG de 40 kDa

contribuent à déterminer les caractéristiques d'absorption, de distribution et d'élimination de PEGASYS. La pharmacocinétique de PEGASYS a fait l'objet d'étude chez des volontaires sains et chez des sujets infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Les résultats chez les patients atteints d'hépatite B chronique étaient semblables à ceux des patients atteints d'hépatite C chronique.

Absorption : PEGASYS est absorbé de façon soutenue, et le pic sérique est atteint 72 à 96 heures après son administration. Des concentrations sériques mesurables apparaissent en l'espace de trois à six heures après une dose unique. On observe des augmentations proportionnelles à la dose de l'ASC et de la C_{max} chez les sujets recevant des doses hebdomadaires de PEGASYS.

La biodisponibilité absolue de PEGASYS suivant l'administration sous-cutanée abdominale est de 84 %, avoisinant celle de l'interféron alfa-2a.

Distribution : Le volume de distribution à l'état d'équilibre après une injection intraveineuse, 6 à 14 litres, semble indiquer la présence du médicament surtout dans la circulation sanguine et le liquide extracellulaire.

Métabolisme : Le profil métabolique de PEGASYS n'est pas entièrement caractérisé (voir aussi PHARMACOLOGIE : Pharmacocinétique non clinique).

Clairance : La clairance systémique de PEGASYS est d'environ 100 ml/h, soit cent fois moins que celle de l'interféron alfa-2a. Après une injection intraveineuse, la demi-vie terminale de PEGASYS chez les sujets sains est d'environ 60 heures, comparativement à trois ou quatre heures avec l'interféron standard. La demi-vie terminale après l'administration sous-cutanée est plus longue (de 84 à 353 heures), pour une valeur moyenne de 160 heures. La demi-vie terminale après l'administration sous-cutanée pourrait refléter l'absorption soutenue de PEGASYS et non l'élimination du médicament.

Les reins éliminent moins de 10 % de la dose sous forme intacte de peginterféron alfa-2a. Le reste est décomposé par voie métabolique.

Les concentrations sériques à l'état d'équilibre sont atteintes en l'espace de cinq à huit semaines avec une dose par semaine. Une fois l'état d'équilibre atteint, il n'y a pas d'accumulation de peginterféron alfa-2a dans l'organisme. Le rapport du pic au creux après 48 semaines de traitement est d'environ 1,5 à 2,0. Les concentrations sanguines de peginterféron alfa-2a se maintiennent pendant tout l'intervalle posologique de 1 semaine (168 heures) [tableau 4 et figure 1].

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques de PEGASYS suivant une dose unique et des doses multiples de 180 µg

Paramètre pharmacocinétique	Sujets sains 180 µg s.c. (N = 50)	Sujets atteints d'hépatite C chronique 180 µg s.c. (N = 16)	
	Dose unique Moyenne ± ÉT [intervalle]	Dose unique Moyenne ± ÉT [intervalle]	Dose de la 48e semaine Moyenne ± ÉT [intervalle]
C_{max} (ng/ml)	14 ± 5 [6 à 26]	15 ± 4 [7 à 23]	26 ± 9 [10 à 40]
T_{max} (h)	92 ± 27 [48 à 168]	80 ± 28 [23 à 119]	45 ± 36 [0 à 97]
ASC_{1-168h} (ng•h/ml)	1 725 ± 586 [524 à 3 013]	1 820 ± 586 [846 à 2 609]	3 334 ± 994 [1 265 à 4 824]
Clairance/F (ml/h)	94 ± 56 [34 à 337]	83 ± 50 [33 à 186]	60 ± 25 [37 à 142]
Creux sérique à la 48e semaine (ng/ml)	SO	SO	16 ± 6 [4 à 28]

Rapport du pic au creux à la 48e semaine	SO	SO	1,7 ± 0,4	[1,1 à 2,5]
Accumulation ($ASC_{sem.\ 48}/ASC_{dose\ unique}$	SO	SO	2,3 ± 1,0	[1,1 à 4,0]

Figure 1 Concentrations moyennes de PEGASYS à l'état d'équilibre chez des patients atteints d'hépatite C chronique

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : La pharmacocinétique de PEGASYS n'a pas été suffisamment étudiée chez les enfants.

Personnes âgées : L'ASC était légèrement plus élevée chez les sujets de plus de 62 ans que chez les sujets plus jeunes (1 663 contre 1 295 ng·h/ml), mais le pic sérique (9,1 contre 10,3 ng/ml) était semblable dans les deux groupes d'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : La pharmacocinétique de PEGASYS suivant des injections sous-cutanées uniques a été comparable entre les sujets masculins et féminins sains.

Race : Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de 40 patients atteints d'hépatite C chronique, aucune différence de nature ethnique n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques de PEGASYS entre les sujets de race noire (n = 13) et ceux de race blanche (n = 15), ni entre les sujets d'origine hispanique (n = 12) et ceux de race blanche.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de PEGASYS était semblable chez les sujets sains et les patients atteints d'hépatite C chronique ou d'hépatite B chronique. Les profils pharmacocinétiques étaient semblables chez les patients atteints de cirrhose accompagnée d'une maladie hépatique compensée et les patients ne présentant pas de cirrhose.

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance apparente totale et à une prolongation de la demi-vie. Après l'administration de doses uniques de PEGASYS à des sujets dont la clairance de la créatinine se situe entre 0,33 et 0,67 ml/sec, la moyenne de la clairance apparente totale est inférieure d'environ 30 % à celle des sujets dont la fonction rénale est normale.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale, qui subissent une hémodialyse, la clairance du peginterféron alfa-2a est réduite de 25 % à 45 %, et des doses de 135 µg produisent une exposition similaire à celle constatée chez des sujets dont la fonction rénale est normale et qui reçoivent des doses de 180 µg. Quels que soient la dose initiale et le degré d'insuffisance rénale, il faut surveiller les patients au cours du traitement et réduire leur dose de PEGASYS de manière appropriée si un effet indésirable apparaît (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

Polymorphisme génétique : Il existe une très grande variabilité clinique dans la réponse des différents génotypes du VHC à PEGASYS et à COPEGUS. Les déterminants génétiques viraux liés à cette réponse variable n'ont pas été nettement identifiés.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Stabilité et recommandations de conservation

À conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Tenir à l'abri de la lumière. Ne pas congeler PEGASYS (peginterféron alfa-2a) ni l'agiter. Ne pas l'utiliser après la date de péremption.

Les préparations pour usage parentéral comme PEGASYS doivent faire l'objet d'un examen visuel avant leur administration pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur. Ne pas utiliser PEGASYS si la solution contient des particules ou si elle a changé de couleur.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

PEGASYS (peginterféron alfa-2a)

Élimination des seringues et des objets pointus et tranchants :

Il convient de suivre scrupuleusement les directives suivantes lors de l'utilisation et de l'élimination des seringues et d'autres objets pointus et tranchants :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Les aiguilles, seringues et auto-injecteurs usagés doivent être placés dans un récipient pour objets pointus et tranchants (récipient antiperforation jetable).
- Le récipient doit être conservé hors de la portée des enfants.
- Le récipient pour objets pointus et tranchants ne doit pas être jeté dans les ordures ménagères.
- Une fois le récipient plein, il doit être éliminé conformément aux exigences locales ou selon les directives du professionnel de la santé.

Pour l'utilisation à domicile, un récipient antiperforation doit être fourni aux patients pour l'élimination des aiguilles, seringues et auto-injecteurs usagés.

Élimination des médicaments non utilisés/périmés :

L'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout, et il ne faut pas non plus les jeter dans les ordures ménagères. Utiliser les « systèmes de collecte » locaux, le cas échéant.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est une solution stérile, prête à l'emploi, pour injection sous-cutanée.

Composition

Seringues préremplies — Chaque seringue de 0,5 ml contient 180 µg de peginterféron alfa-2a (exprimés en quantité d'interféron alfa-2a), 4,0 mg de chlorure de sodium, 0,025 mg de polysorbate 80, 5,0 mg d'alcool benzylique, 1,3085 mg d'acétate de sodium trihydraté, 0,0231 mg d'acide acétique et eau pour préparations injectables, au pH de 6 ± 0,2.

Fioles — Chaque fiole de 1 ml contient 180 µg de peginterféron alfa-2a (exprimés en quantité d'interféron alfa-2a), 8,0 mg de chlorure de sodium, 0,05 mg de polysorbate 80, 10,0 mg d'alcool benzylique, 2,617 mg d'acétate de sodium trihydraté, 0,0462 mg d'acide acétique et eau pour préparations injectables, au pH de 6 ± 0,2.

Auto-injecteur PEGASYS ProClick® : Chaque auto-injecteur de 0,5 ml contient 180 µg de perinterféron alfa-2a (exprimés en quantité d'interféron alfa-2a), 4,0 mg de chlorure de sodium, 0,025 mg de polysorbate 80, 5,0 mg d'alcool benzylique, 1,3085 mg d'acétate de sodium trihydraté, 0,0231 mg d'acide acétique et de l'eau pour préparations injectables, au pH de 6 ± 0,2.

L'auto-injecteur prêt à l'emploi comprend un couvre-aiguille post-injection conçu pour aider à empêcher les piqûres et éviter d'exposer l'aiguille.

Conditionnement

PEGASYS se présente en seringues de verre transparent, graduées et préremplies, à usage unique, contenant 0,5 ml de solution titrée à 180 µg d'interféron alfa-2a, en boîtes de 1 et 4 seringues.

PEGASYS se présente aussi en fioles à usage unique, de verre transparent, contenant 180 µg de peginterféron alfa-2a, en boîtes de 1 et 4 fioles.

PEGASYS ProClick® se présente en auto-injecteurs jetables à usage unique de 180 µg/0,5 ml, en boîtes de 1 et de 4 auto-injecteurs.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune	peginterféron alfa-2a (INN)
Nom chimique	bis-[N-monométhoxy-polyéthylèneglycol-uréthanyl] lysyl interféron alfa-2a
Formule et masse moléculaires	Le peginterféron alfa-2a est constitué par l'attachement d'une seule chaîne ramifiée de polyéthylèneglycol (PEG), de poids moléculaire approximatif de 40 000 daltons, à l'interféron alfa-2a (20 000 daltons) par un lien amide stable. L'interféron alfa-2a est une protéine monomérique composée de 165 acides aminés dont la formule moléculaire est $C_{860}H_{1349}N_{227}O_{255}S_9$.
Formule développée	
Propriétés physico-chimiques	Solution incolore à jaune pâle
Autres propriétés	-

ESSAIS CLINIQUES

Hépatite C chronique — mono-infection

Trois essais cliniques randomisés, ouverts et contrôlés par médicament actif, ont permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans le traitement de l'hépatite C. Tous les sujets étaient des adultes atteints de maladie hépatique compensée et porteurs de taux décelables du virus de l'hépatite C (VHC) n'ayant encore jamais été traités par interféron. Tous ont reçu un traitement par injection sous-cutanée pendant 48 semaines et ont été suivis pendant 24 autres semaines pour permettre d'évaluer la persistance de l'effet du traitement. Dans le premier et le deuxième essai, environ 20 % des sujets étaient atteints de cirrhose ou en transition vers la cirrhose. Le troisième essai était conçu de manière à n'inclure que des patients ayant fait l'objet d'un diagnostic histologique de cirrhose ou en transition vers la cirrhose.

Tableau 5 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur l'HCC

Nº de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, mode et durée d'administration	N	Sexe H/F	Âge moyen (Écart)	% de VHC de génotype 1
Étude 1	Randomisé, ouvert, en groupes parallèles et multicentrique	IFN 3 MUI s.c. 3 fois/sem. pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	214	131/83	42,8 ans (20−69)	64 %
		PEGASYS 135 µg s.c., 1 fois/sem. pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	215	157/58	41,5 ans (18–72)	64 %
		PEGASYS 180 µg s.c., 1 fois/sem. pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	210	149/61	42,7 ans (28–71)	70 %
Étude 2	Randomisé, ouvert, en groupes parallèles et multicentrique	IFN 6 MUI s.c. 3 fois/sem. pendant 12 sem. puis 3 MUI s.c. 3 fois/sem. pendant 36 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	264	176/88	41 ans (21–70)	61 %
		PEGASYS 180 µg s.c., 1 fois/sem. pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	267	178/89	40,6 ans (19–72)	63 %
Étude 3	Randomisé, ouvert, en groupes parallèles et multicentrique	IFN 3 MUI s.c. 3 fois/sem. pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	88	62/26	46,9 ans (28−76)	53 %
		PEGASYS 90 µg s.c., 1 fois/sem. pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	96	71/25	47,2 ans (28−76)	61 %
		PEGASYS 180 µg s.c., 1 fois/sem. pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	87	63/24	47,1 ans (29−76)	55 %

Le premier essai portait sur 639 patients traités par 3 MUI d'interféron alfa-2a trois fois par semaine, 135 µg de PEGASYS une fois par semaine ou 180 µg de PEGASYS une fois par semaine. Le deuxième essai portait sur 531 patients traités soit par 6 MUI d'interféron alfa-2a trois fois par semaine pendant 12 semaines puis 3 MUI trois fois par semaine pendant 36 semaines, soit par 180 µg de PEGASYS une fois par semaine.

Le troisième essai portait sur 271 patients traités par 3 MUI d'interféron alfa-2a trois fois par semaine, 90 µg de PEGASYS une fois par semaine ou 180 µg de PEGASYS une fois par semaine.

La réponse au traitement était définie par un taux indécelable d'ARN du VHC avec normalisation de l'ALT pendant le traitement ou au cours des 20 semaines suivant le traitement. Le tableau 6 résume les résultats biochimiques et virologiques pour le groupe traité par 180 µg de PEGASYS et les deux autres groupes comparatifs.

Tableau 6 Taux de réponse au traitement*

	Premier essai		Deuxième essai		Données groupées des 1er et 2e essais		Troisième essai (patients cirrhotiques)	
	Interféron alfa-2a	PEGASYS	Interféron alfa-2a	PEGASYS	Interféron alfa-2a	PEGASYS	Interféron alfa-2a	PEGASYS
	3 MUI (N = 214)	180 µg (N = 210)	6 MUI/3 MUI (N = 264)	180 µg (N = 267)	3 MUI ou 6/3 MUI (N = 505)	180 µg (N = 477)	3 MUI (N = 88)	180 µg (N = 87)
Ensemble des répondeurs persistants (72e semaine)	23 (11 %)	55 (26 %) *p* = 0,001	46 (17 %)	101 (38 %) *p* = 0,001	69 (14 %)	156 (33 %) *p* = 0,001	7 (8 %)	26 (30 %) *p* = 0,001
Réponse biologique soutenue (72e semaine)	38 (18 %)	66 (31 %) *p* = 0,001	65 (25 %)	120 (45 %) *p* = 0,001	103 (22 %)	186 (39 %) *p* = 0,001	13 (15 %)	30 (34 %) *p* = 0,004
Réponse virologique soutenue (72e semaine)	23 (11 %)	58 (28 %) *p* = 0,001	50 (19 %)	103 (39 %) *p* = 0,001	73 (15 %)	161 (34 %) *p* = 0,001	7 (8 %)	26 (30 %) *p* = 0,001
Génotype 1**	(N = 138) 9 (7 %)	(N = 148) 32 (22 %)	(N = 161) 12 (7 %)	(N = 168) 47 (28 %)	(N = 299) 21 (7 %)	(N = 316) 79 (25 %)	(N = 47) 1 (2 %)	(N = 48) 6 (13 %)
Génotype non 1**	(N = 74) 14 (19 %)	(N = 61) 25 (41 %)	(N = 101) 37 (37 %)	(N = 98) 55 (56 %)	(N = 175) 51 (29 %)	(N = 159) 80 (50 %)	(N = 40) 6 (15 %)	(N = 36) 19 (53 %)
Réponse virologique à la fin du traitement (48e semaine)	47 (22 %)	115 (55 %) *p* = 0,001	73 (28 %)	185 (69 %) *p* = 0,001	120 (25 %)	300 (63 %) *p* = 0,001	12 (14 %)	38 (44 %) *p* = 0,001

*La réponse virologique à chacune des périodes a été définie par un taux indécelable ARN du VHC, mesuré par Amplicor HCV Monitor[MC], 2e version (limite de détection, 100 copies/ml, équivalant à 50 UI/ml).
**Les patients de la population ITT dont le génotype est inconnu ne sont pas inclus.
Valeurs *p* évaluées par le test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par centre.

Les patients traités par 180 µg de PEGASYS ont obtenu, dans l'ensemble, des taux de réponse virologique soutenue de 30 % (cirrhotiques ou en voie de devenir cirrhotiques) et de 35 % (non cirrhotiques).

Environ 70 % des patients ont subi des biopsies hépatiques avant et après le traitement. De légères réductions similaires de l'inflammation et de la fibrose par rapport aux biopsies initiales ont été observées dans tous les groupes de traitement.

Parmi les sujets n'ayant pas affiché, après 12 semaines de traitement par 180 µg de PEGASYS, un titre indécelable ARN du VHC ou une baisse d'au moins 2 $\log_{10}$ de ce titre par rapport aux valeurs initiales, 2 % ont obtenu une réponse virologique soutenue (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il est à noter qu'en 12 semaines de traitement, seuls 3 % des patients

ayant reçu 180 µg de PEGASYS dans les essais cliniques ont dû arrêter prématurément le traitement à cause d'effets indésirables.

Les taux de réponse au traitement ont été semblables chez les hommes et les femmes et chez les sujets de race blanche et ceux d'autres races. Cependant, le nombre total de sujets non de race blanche était trop petit pour écarter la possibilité de différences appréciables.

Dans tous les essais, la plupart des sujets traités par PEGASYS ont connu une normalisation ou une amélioration de leur taux d'ALT pendant le traitement. Toutefois, il peut arriver que l'ALT ne se normalise pas avant que le traitement ne soit terminé, même chez les patients dont les titres d'ARN du VHC sont devenus indécelables. Que l'ALT se normalise ou non, le dosage virologique constitue un moyen plus fiable de déterminer l'efficacité du traitement par PEGASYS.

Anticorps anti-interféron — Des anticorps anti-interféron neutralisants ne sont apparus que chez 1 % et 2 % des patients traités par 180 µg de PEGASYS, dans les deux premiers essais, respectivement.
Un essai de phase III randomisé, multicentrique et contrôlé par placebo (étude 4) a été réalisé chez des sujets atteints d'hépatite C chronique (N = 1 121). Les patients ont reçu l'association peginterféron alfa-2a plus ribavirine, l'association interféron alfa-2a plus ribavirine ou le peginterféron alfa-2a en monothérapie. Le profil d'innocuité observé correspondait aux effets attendus avec les substances prises isolément. Rien n'a indiqué que l'administration simultanée de ribavirine influait sur la pharmacocinétique du peginterféron alfa-2a.

Table 7 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur le traitement l'hépatite C chronique (mono-infection)

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, mode et durée d'administration	N	Sexe H/F	Âge moyen (Écart)	% de VHC de génotype 1
Étude 4	Randomisée, multicentrique, à insu partielle, contrôlée par médicament actif et par placebo	PEGASYS 180 µg s.c., 1 fois/sem. avec un placebo oral pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	224	151/73	42,4 ans (19–64)	65 %
		PEGASYS 180 µg s.c., 1 fois/sem. avec COPEGUS 1 000 mg par voie orale (poids corporel < 75 kg) ou 1 200 mg (poids corporel ≥ 75 kg) pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. de suivi sans traitement	453	324/129	42,8 ans (19–76)	66 %
		Interféron alfa-2b plus ribavirine (contrôle actif) par voie orale pendant 48 sem. et suivi de 24 sem. sans traitement	444	325/119	42,3 ans (20–71)	64 %

<u>Co-infection par le VIH et le VHC</u>

Lors de l'essai clinique portant sur la co-infection, 5 859 patients co-infectés par le VIH et le VHC ont été randomisés pour recevoir PEGASYS, PEGASYS RBV ou l'interféron alfa-2a à raison de 3 MUI trois fois par semaine et 800 mg/jour de ribavirine pendant 48 semaines, suivi d'une période de suivi sans traitement de 24 semaines. Le tableau 9 résume les taux de réponse virologique soutenue obtenus dans les trois groupes de traitement pour l'ensemble des patients.

Tableau 8 Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur la co-infection par le VIH et le VHC

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, mode et durée d'administration	N	Sexe H/F	Âge moyen (Écart)	% de VHC de génotype 1
Étude 5	Étude randomisée, multicentrique, à insu partiel, contrôlée par agent actif et par placebo, et étude emboîtée sur les interactions médicamenteuses entre le PEG-IFN alfa-2a et les inhibiteurs de la protéase	PEGASYS 180 µg/semaine avec un placebo pendant 8 semaines et suivi de 24 semaines sans traitement	286	(234/52)	40 ans (22–66)	61 %
		PEGASYS 180 µg/semaine avec COPEGUS 800 mg/jour pendant 48 semaines et suivi de 24 semaines sans traitement	288	(232/57)	39,7 ans (20–64)	61 %
		Interféron alfa-2a 3 MUI trois fois/semaine et ribavirine 800 mg/jour pendant 48 semaines et suivi de 24 semaines sans traitement	285	(231/54)	40,1 ans (18–74)	60 %

Tableau 9 Réponse virologique soutenue chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC

	PEGASYS 180 µg + placebo 48 semaines	PEGASYS 180 µg + COPEGUS 800 mg 48 semaines	Interféron alfa-2a 3 MUI + COPEGUS 800 mg 48 semaines
Tous les patients	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*	12 % (33/285)*
Génotype 1	14 % (24/175)	29 % (51/176)	7 % (12/171)
Génotype 2/3	36 % (32/90)	62 % (59/95)	20 % (18/89)

*PEGASYS 180 µg COPEGUS 800 mg *vs* interféron alfa-2a 3 MUI COPEGUS 800 mg : rapport de cotes (IC à 95 %) = 5,40 (3,42 à 8,54) valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = < 0,0001
*PEGASYS 180 µg COPEGUS 800 mg *vs* PEGASYS 180 µg : rapport de cotes (IC à 95 %) = 2,89 (1,93 à 4,32), valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = < 0,0001
*Interféron alfa-2a 3 MUI COPEGUS 800 mg *vs* PEGASYS 180 µg : rapport de cotes (IC à 95 %) = 0,53 (0,33 à 0,85), valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = < 0,0084

Prévisibilité de la réponse

Il est peu probable que les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique précoce (définie par l'atteinte de niveaux d'ARN du VHC indécelables ou une réduction d'au moins 99 % des titres viraux par rapport aux valeurs initiales à la fin des 12 semaines de traitement) avec le traitement par PEGASYS en monothérapie présentent une RVS à la semaine 72 si le traitement est maintenu. Dans l'étude clinique n° 5 sur la co-infection, on a observé une valeur prédictive négative de 100 % chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par PEGASYS. On a relevé une valeur prédictive positive de 33 % et de 41 %, respectivement, chez les patients co-infectés porteurs du génotype 1 et du génotype 2 ou 3 recevant PEGASYS en monothérapie.

Hépatite B chronique

Les études ont démontré que la monothérapie par PEGASYS était efficace dans le traitement des patients atteints d'hépatite B chronique de formes AgHBe-positive et AgHBe-négative/anti-HBe positive.

Tous les essais cliniques comportaient des patients atteints d'hépatite B chronique ayant une réplication virale active mesurée par la présence d'ADN du VHB, des taux élevés d'ALT et une biopsie hépatique révélatrice d'une hépatite chronique. L'étude 6 portait sur des patients séropositifs pour l'AgHBe, tandis que l'étude 7 portait sur des patients négatifs pour l'AgHBe et positifs pour les anticorps anti-HBe. Dans les deux études, la durée du traitement était de 48 semaines, avec un suivi sans traitement de 24 semaines. Les deux études comparaient PEGASYS plus placebo à PEGASYS plus lamivudine et à la lamivudine administrée seule. Aucun patient co-infecté par le VHC et le VIH n'a pris part à ces essais cliniques.

Tableau 10 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur l'HBC

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, mode et durée d'administration	Nombre de patients	Sexe (n = nombre)	Âge moyen (écart)
Étude 6 (HBC AgHBe-positive)	Multicentrique, randomisé, ouvert pour la lamivudine en monothérapie, ouvert pour PEGASYS, et à insu partiel pour la lamivudine ou le placebo en association avec PEGASYS	PEGASYS 180 µg s.c. 1 fois/sem. + placebo, 48 sem. de traitement plus 24 sem. de suivi sans traitement	271	H/F (214/57)	32,5 ans (18–77)
		PEGASYS180 µg s.c. 1 fois/sem. + lamivudine 100 mg/jour par voie orale, 48 sem. de traitement plus 24 sem. de suivi sans traitement	271	HF (208/63)	31,7 ans (18–66)
		Lamivudine 100 mg/jour par voie orale, 48 sem. de traitement plus 24 sem. de suivi sans traitement	272	H/F (215/57)	31,6 ans (17–65)
Étude 7 (HBC AgHBe-négative)	Multicentrique, randomisé, ouvert pour la lamivudine en monothérapie, ouvert pour PEGASYS, et à insu partiel pour la lamivudine ou le placebo en association avec PEGASYS	PEGASYS 180 µg s.c. 1 fois/sem. + placebo, 48 sem. de traitement plus 24 sem. de suivi sans traitement	177	H/F (151/26)	40,1 ans (18–71)
		PEGASYS 180 µg s.c. 1 fois/sem. + lamivudine 100 mg/jour par voie orale, 48 sem. de traitement plus 24 sem. de suivi sans traitement	179	H/F (147/32)	40,5 ans (18–70)
		Lamivudine 100 mg/jour par voie orale, 48 sem. de traitement plus 24 sem. de suivi sans traitement	180	H/F (156/25)	39,8 ans (18–66)

Le tableau 11 présente les taux de réponse à la fin du suivi pour les deux études. L'ADN du VHB a été mesuré par le test COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (limite de détection de 200 copies/ml).

Tableau 11 Réponses sérologique, virologique et biochimique dans l'hépatite B chronique

	Étude 6 sur l'HBC de forme AgHBe-positive			Étude 7 sur l'HBC de forme AgHBe-négative/anti-HBe positive		
	Pegasys 180 µg et **Placebo** (n = 271)	**Pegasys** 180 µg et **Lamivudine** 100 mg (n = 271)	**Lamivudine** 100 mg (n = 272)	**Pegasys** 180 µg et **Placebo** (n = 177)	**Pegasys** 180 µg et **Lamivudine** 100 mg (n = 179)	**Lamivudine** 100 mg (n = 181)
Séroconversion de l'AgHBe	32 % [1]	27 %	19 %	S.O.	S.O.	S.O.
ADN du VHB*	32 % [2]	34 %	22 %	43 %[5]	44 %	29 %
Normalisation de l'ALT	41 % [3]	39 %	28 %	59 %[6]	60 %	44 %
Séroconversion de l'AgHBs	3 % [4]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

*Pour les patients positifs pour l'AgHBe : ADN du VHB < 10^5 copies/ml
Pour les patients négatifs pour l'AgHBe/positifs pour l'anti-HBe : ADN du VHB < 2 x 10^4 copies/ml
[1]Rapport de cotes (IC à 95 %) *vs* lamivudine = 2,00 (1,34 – 2,97); valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) < 0,001
[2]Rapport de cotes (IC à 95 %) *vs* lamivudine = 1,64 (1,12 – 2,42); valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = 0,012
[3]Rapport de cotes (IC à 95 %) *vs* lamivudine = 1,77 (1,23 – 2,54); valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = 0,002
[4]Rapport de cotes non définissable; valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = 0,004
[5]Rapport de cotes (IC à 95 %) *vs* lamivudine = 1,84 (1,17 – 2,89); valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = 0,007
[6]Rapport de cotes (IC à 95 %) *vs* lamivudine = 1,86 (1,22 – 2,85); valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = 0,004

L'incidence globale d'anticorps anti-interféron neutralisants était de 7,6 % et de 4,5 % dans les études 6 et 7, respectivement.

L'administration concomitante de PEGASYS et de lamivudine n'a pas entraîné de réponse plus soutenue qu'avec PEGASYS en monothérapie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PEGASYS (peginterféron alfa-2a)

Pharmacologie non clinique

Les études précliniques ont mis en évidence que le peginterféron alfa-2a (PEG-IFN) conserve le pouvoir de liaison au récepteur d'interféron alpha pour activer les voies de signalisation induites par l'interféron et stimuler l'expression d'un gène humain qu'on sait être inductible par l'interféron *in vitro*. Il a aussi été démontré que le PEG-IFN conserve les propriétés antivirales et antiprolifératives typiques d'un interféron alpha. Ces données *in vitro* corroborent l'hypothèse selon laquelle l'interféron alfa-2a (IFN) maintiendrait son activité biologique après pégylation, la fraction IFN de la molécule PEG-IFN agissant en empruntant une voie classique des interférons alpha.

Les études *in vivo* montrent que le PEG-IFN conserve son activité biologique comme le montrent l'induction de l'activité de la 2,5-OAS chez le singe ainsi que la réduction et la régression de la croissance d'une xénogreffe tumorale chez la souris. La comparaison entre l'administration de PEG-IFN une fois par semaine et celle d'IFN trois fois par semaine chez la souris révèle que l'activité biologique *in vivo* du PEG-IFN est plus forte que celle de l'IFN.

Des études pharmacologiques d'innocuité ont permis d'évaluer les effets du PEG-IFN sur les appareils cardio-vasculaire, respiratoire et digestif ainsi que sur la fonction rénale et le système nerveux central. On a constaté des diminutions du volume d'urine, accompagnées de baisses de la kaliurie, après l'administration sous-cutanée de PEG-IFN à des rats ayant préalablement reçu une solution physiologique salée. Des singes cynomolgus ont manifesté une légère tachycardie à la suite de l'administration de PEG-IFN.

Des études ont été réalisées chez la souris femelle pour explorer la neutropénie apparente observée dans les essais cliniques à la suite de l'administration de PEG-IFN et montrer l'effet de l'administration de G-CSF (filgrastim) sur le nombre de neutrophiles. En raison de la spécificité d'espèce de l'IFN, on a utilisé une forme pégylée d'IFN humain hybride (PEG-IFNαA/D) active sur les cellules murines.

Le traitement des souris femelles par le PEG-IFNαA/D a entraîné une lymphopénie dans le sang périphérique et, à un moindre degré, dans la moelle osseuse. On a de plus observé une neutropénie, une réticulocytopénie et une thrombopénie dans le sang périphérique. Le traitement par le filgrastim le deuxième et le troisième jour a atténué la neutropénie causée par une dose unique de PEG-IFNαA/D.

TOXICOLOGIE

PEGASYS (peginterféron alfa-2a)

Les données précliniques de toxicologie démontrent que la modification de la molécule d'interféron alfa-2a (IFN) par pégylation (PEG-IFN) ne provoque pas d'effets toxiques autres que les effets prévisibles observés antérieurement avec des interférons. Les principales observations figurent ci-dessous.

Une étude de toxicité de quatre semaines a été réalisée chez le singe cynomolgus. Les singes ont reçu, deux fois par semaine, par voie sous-cutanée, des doses équivalant à 30, 375 et 1 125 µg/kg par semaine. On n'a observé que des effets bénins, se limitant à des modifications anatomopathologiques passagères à la dose moyenne et à la forte dose. Les observations toxicologiques sont les suivantes : légères modifications hématologiques passagères (diminutions des nombres de plaquettes et de leucocytes) et légères modifications biochimiques passagères, notamment des baisses de la protéinémie et de la calcémie ainsi que, chez certains animaux, une élévation des taux d'ALT et/ou d'AST (1,4 à 2,3 fois la valeur de départ). Dans une étude similaire, d'une durée de 13 semaines, on a observé à peu près les mêmes baisses de la numération plaquettaire, de la numération leucocytaire et de la protéinémie aux trois posologies (30, 100 et 300 µg/kg/semaine).

Une autre étude de quatre semaines, chez le singe, aux doses de 15, 100 et 600 µg/kg par jour, a permis de mieux caractériser le profil de toxicité du PEG-IFN. Elle a mis en évidence des effets semblables à ceux décrits ci-dessus, mais plus prononcés. Chez une guenon traitée à la dose de 600 µg/kg par jour, des effets indésirables marqués, avec signes cliniques et modifications anatomopathologiques (anémie régénérative, leucopénie, thrombopénie et élévations des enzymes hépatiques) ont nécessité l'interruption du traitement. Ces effets n'ont pas réapparu après la reprise du traitement. Aucune observation histopathologique n'a été relevée dans les études de toxicité à doses multiples.

Le PEG-IFN est moins immunogène que l'IFN chez la souris. Le pouvoir immunogène du PEG-IFN a été semblable à celui de l'IFN chez le singe. En raison de la réponse immunogène des singes au PEG-IFN, qui s'est traduite par une nette diminution de l'exposition sérique au PGN-IFN, une résolution des effets indésirables pendant le traitement a été observée dans tous les essais à doses multiples. On s'attendait à une telle réponse immunogène des singes au PEG-IFN, sachant que les interférons humains sont immunogènes chez d'autres espèces animales. À cause de cette réaction immunogène, les effets du traitement au-delà de quatre semaines n'ont pu être évalués avec exactitude dans les modèles expérimentaux chez des animaux.

Malgré la nette réduction de l'exposition sérique au fil du temps, l'exposition (ASC, C_{max}) est restée considérablement plus élevée chez les animaux étudiés que chez les patients.

Dans toutes les études de toxicité, une légère réaction sous-cutanée inflammatoire est apparue aux points d'injection du PEG-IFN ainsi que du placebo chez les témoins. Aucune observation histopathologique n'a été relevée dans les études de toxicité à doses multiples, hormis l'inflammation sous-cutanée aux points d'injection.

Cancérogenèse — Le pouvoir cancérogène du peginterféron alfa-2a n'a pas fait l'objet d'étude.

Mutagenèse — Le peginterféron alfa-2a n'est ni mutagène ni clastogène selon le test d'Ames chez des bactéries et le test des aberrations chromosomiques *in vitro* dans des lymphocytes humains, en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Altération de la fertilité — Comme avec d'autres interférons alpha, on a observé une prolongation du cycle menstruel, accompagnée d'un retard et d'une diminution du pic de 17β-œstradiol et de progestérone, suivant l'administration de peginterféron alfa-2a à des guenons cynomolgus. Le rythme menstruel est revenu à la normale après l'arrêt du traitement. Des effets semblables chez le singe ont déjà été associés à la survenue d'avortements spontanés en plus de l'altération de la fertilité des guenons. L'effet du peginterféron alfa-2a sur la fertilité des mâles n'a pas fait l'objet d'étude. Toutefois, le traitement par l'interféron alfa-2a n'a pas eu d'effet néfaste sur la fertilité de mâles rhésus traités pendant cinq mois à des doses allant jusqu'à 25×10^6 UI/kg par jour.

Les tableaux figurant aux pages suivantes résument les résultats des études de toxicologie réalisées avec le PEG-IFN.

Tableau 12 Résumé des résultats des études de toxicité aiguë (doses uniques)

Titre	Espèce	Nombre par sexe et par dose	Dose (µg/kg)	Durée des observations Voie d'administration	Dose maximale non létale	Organes cibles Appareils touchés par la toxicité
Étude de toxicité aiguë	Singe cynomolgus	1	6 750	14 jours après la dernière dose Voie sous-cutanée	> 6 750 µg/kg (limite technique de la dose)	<u>Signes cliniques</u> Horripilation chez le mâle et démarche instable chez la guenon <u>Anatomopathologie</u> Légère anémie passagère et diminution du nombre de leucocytes Élévation de l'ALT et diminution de la protéinémie et de l'albuminémie Légère hémorragie sous-cutanée à un point d'injection
Étude de toxicité aiguë	Singe cynomolgus	1	0, 15, 70, 300	14 jours après la dernière dose Voie intraveineuse	> 300 µg/kg	Effets indésirables limités à des ecchymoses aux points d'injection et à une élévation passagère de l'AST chez un singe traité à la plus haute dose

Tableau 13 Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le singe : Traitement par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 4 semaines

Espèce Nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Moment du prélèvement (jour)	Moment du prélèvement (dose)	Taux [sérique] moyen (ng/ml)	C_{max} moyenne ± ÉT (ng/ml)	$ASC_{0-72\ h}$ moyenne (ng●h/ml)	Effets reliés au traitement	Titre d'anticorps neutralisants[b]
Singe cynomolgus 3 par sexe par groupe	15	1	1		98 ± 21	6 000	Pas d'effet toxique observé. Anticorps totaux anti-IFN présents chez une femelle le 15e jour et chez tous les singes à la fin de l'étude.	Médiane : 22,5 Intervalle : 17,5 à 400
		15	4[a]	46				
		26	8		184 ± 320	9 770		
	187,5	1	1		2 050 ± 263	130 000	Modifications passagères après 2 semaines de traitement : ↓ protéinémie moyenne (albumine, fractions de globuline) et calcémie par rapport aux valeurs préthérapeutiques. ↑ ALT chez 2 mâles et AST chez 1 mâle. Pas de modification histologique observée. Anticorps totaux anti-IFN présents chez 1 mâle et 2 femelles le 15e jour et chez tous les singes à la fin de l'étude.	Médiane : 60 Intervalle : 30 à 400
		5	4[a]	1 818				
		26	8		203 ± 178	13 200		
	562,5	1	1		6 565 ± 1 403	392 000	Modifications passagères observées : ↓ nombre moyen de plaquettes avant la 3e et la 5e dose chez 1 mâle et 1 femelle; ↓ nombres de GB et de neutrophiles avant la 3e dose; ↓ protéinémie et calcémie moyennes avant la 5e dose; ↑ AST et ALT chez 1 mâle et 1 guenon; ↑ poids absolus et relatifs du foie et de la rate. Pas d'observation histopathologique. Anticorps totaux anti-IFN présents chez tous les singes le 15e jour et à la fin de l'étude.	Médiane : 280 Intervalle : 60 à 560
		15	4[a]	113				
		26	8		328 ± 169	22 400		

[a]Prélèvements seulement 72 h après la 4e dose.

[b]Prélèvements 72 h après la dernière dose (8e dose). Les titres d'anticorps neutralisants indiqués correspondent à l'inverse de la dernière dilution du sérum qui réduit la concentration efficace d'IFN alfa-2a de 10 U/ml à 1 U/ml.

Tableau 14 Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le singe : Traitement par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 4 semaines suivi d'une période de rétablissement de 4 semaines

Espèce Nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Moment du prélèvement (jour)	Taux sérique moyen[a] (ng/ml)	C_{max} moyenne[b] ± ÉT (ng/ml)	$ASC_{0\text{-}72\ h}$ moyenne[b] (ng●h/ml)	Effets reliés au traitement	Titre total d'anticorps (unités de liaison à l'IFN/ml)	Titre d'anticorps neutralisants[d]
Singe cynomolgus 5 par sexe par groupe	15	1		133	1970	Modifications passagères maximales le 8e jour et/ou le 15e jour : ↓ nombre moyen de plaquettes, significative seulement chez les mâles; ↓ nombre de GB (neutrophiles); ↓ réticulocytes. ↑ TCA chez certains mâles et femelles. Aucune découverte histopathologique.	16e jour (traitement) 1 singe sur 10 = 1 110 29e jour (traitement)[c] Médiane : 1 632 Intervalle : 0 à 8 196 16e jour (rétablissement) Médiane : 795 Intervalle : 580 à 2 391 29e jour (rétablissement) Médiane : 753 Intervalle : 0 à 1 125	16e jour (rétablissement) Médiane : 298 Intervalle : 75 à 520 29e jour (rétablissement) Médiane : 210 Intervalle : 130 à 480
		2	133	-	-			
		4	419	-	-			
		8		1070	23 700			
		9	1 072					
		11	948					
		16	270					
		18	331					
		23	50					
		25	46					
		29[c]	70					
	100	1		1 250	18 800	Modifications passagères, maximales le 8e jour et/ou le 15e jour : ↓ nombre moyen de plaquettes, significative seulement chez les mâles; ↓ nombre de GB (neutrophiles); ↓ réticulocytes; ↓ fibrinogène chez les mâles. ↑ TCA chez certains mâles et femelles. ↓ protéinémie totale. Aucune découverte histopathologique.	16e jour (traitement) Médiane : 573 Intervalle : 0 à 2 228 29e jour (traitement)[c] Médiane : 3 880 Intervalle : 0 à 20 475 16e jour (rétablissement) Médiane : 2 657 Intervalle : 608 à 4 050 29e jour (rétablissement) Médiane : 2 069 Intervalle : 0 à 3 833	16e jour (rétablissement) Médiane : 800 Intervalle : 640 à 960 29e jour (rétablissement) Médiane : 1 880 Intervalle : 1 200 à 2 560
		2	1 250	-	-			
		4	4 776	-	-			
		8		9 240	209 000			
		9	8 280					
		11	8 693					
		16	778					
		18	390					
		23	251					
		25	169					
		29[c]	199					
	600	1		6 670	102 000	Modifications passagères maximales le 8e jour et/ou le 15e jour : ↓ nombre moyen de plaquettes, significative seulement chez les mâles; ↓ nombre de GB (neutrophiles); ↓ réticulocytes; ↓ fibrinogène chez les mâles. ↑ significative du TCA. ↑ indice de distribution érythrocytaire le 22e jour et à la fin du traitement. À la plupart des contrôles, ↓ minime de Hct, Hb et nombre de GR chez les mâles. ↓ protéinémie totale. ↓ calcémie et azotémie chez les femelles. Aucune découverte histopathologique.	16e jour (traitement) Médiane : 3 678 Intervalle : 0 à 9 736 29e jour (traitement)[c] Médiane : 14 031 Intervalle : 486 à 54 694 16e jour (rétablissement) Médiane : 9 397 Intervalle : 2 601 à 18 225 29e jour (rétablissement) Médiane : 5 931 Intervalle : 1 145 à 11 328	16e jour (rétablissement) Médiane : 1 840 Intervalle : 400 à 4 267 29e jour (rétablissement) Médiane : 880 Intervalle : 760 à 8 320
		2	6 674					
		4	21 445					
		8		48 900	1 120 000			
		9	48 270					
		11	37 113					
		16	684					
		18	365					
		23	329					
		25	631					
		29[c]	572					

[a]Concentrations sériques moyennes obtenues à partir des prélèvements aux jours indiqués, avant l'administration.
[b]C_{max} et $ASC_{0\text{-}24\ h}$ calculées aux jours 1 et 8 de la période de traitement.
[c]Prélèvements 24 h après la dernière dose (28e dose).
[d]Les titres d'anticorps neutralisants indiqués correspondent à l'inverse de la dernière dilution du sérum qui réduit la concentration efficace d'IFN alfa-2a de 20 U/ml à 1 U/ml.

Tableau 15 Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le singe : traitement par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 13 semaines suivi d'une période de rétablissement de 4 semaines

Espèce Nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Moment du prélèvement (jour)	Moment du prélèvement (dose)	C_{max} moyenne (ng/ml)	$ASC_{0-96\ h}$ moyenne (ng•h/ml)	Effets reliés au traitement	Jour de prélève-ment	Médiane du titre total d'anticorps[a] (ULI/ml)	Médiane du titre d'anticorps neutralisants[a, b]
Singe cynomolgus 5 par sexe par groupe	15	0 - 14	1 - 5	161	11 837	Légères ↓ passagères : leucocytes, neutrophiles, protéinémie totale et albuminémie. Légères hémorragies et inflammation aux points d'injection.	33 - 61	543 (154 à 972)	80 (40 à 320)
		14 - 28	5 - 9	110	3 679		61 - 92	391 (0 à 783)	800 (0 à 800)
		28 - 56	9 - 17	86	7 642		92 - 103	428 (0 à 823)	1 600 (0 à 6 400)
		56 - 84	17 - 25	196	15 182		103 - 117	426 (225 à 528)	2 400 (1 600 à 3 200)
				426	36 947			202 (144 à 323)	6 400 (1 600 à 12 800)
	50	0 - 14	1 - 5	515	40 643	Légères ↓ passagères : plaquettes, leucocytes, neutrophiles, protéinémie totale et albuminémie. Légère ↑ passagère du fibrinogène. Légères hémorragies et inflammation aux points d'injection.	33 - 61	814 (367 à 1 350)	200 (80 à 800)
		14 - 28	5 - 9	425	23 508		61 - 92	692 (204 à 1 070)	1 600 (400 à 12 800)
		28 - 56	9 - 17	114	9 819		92 - 103	740 (223 à 1 330)	2 400 (1 600 à 12 800)
		56 - 84	17 - 25	455	36 135		103 - 117	535 (187 à 1 270)	6 400 (3 200 à 12 800)
				819	69 168			245 (0 à 980)	9 600 (1 600 à 12 800)
	150	0 - 14	1 - 5	1 445	117 626	Légères ↓ passagères : plaquettes, leucocytes, neutrophiles, temps de Quick, protéinémie totale et albuminémie. Légères ↑ passagères : TCA et fibrinogène. Légère ↑ passagère de l'ALT (2 animaux). Légères hémorragies et inflammation aux points d'injection.	33 - 61	959 (702 à 1 130)	180 (0 à 3 200)
		14 - 28	5 - 9	423	36 424		61 - 92	919 (663 à 1 270)	2 400 (100 à 12 800)
		28 - 56	9 - 17	228	17 798		92 - 103	1 270 (982 à 5 010)	8 000 (200 à 12 800)
		56 - 84	17 - 25	1 284	104 849		103 - 117	1 010	6 400 (1 600 à 12 800)
				2 545	226 566			664 (358 à 812)	12 800 (3 200 à 12 800)

[a]Les intervalles des valeurs observées figurent entre parenthèses.
[b]Les titres d'anticorps neutralisants indiqués correspondent à l'inverse de la dernière dilution de l'antisérum qui réduit la concentration d'IFN alfa-2a de 10 à 1 unité de laboratoire/ml.

Tableau 16 Résumé des effets du PEG-IFN sur les hormones sexuelles des guenons dans l'étude pilote

Espèce Nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Durée et voie d'administration	Effets reliés au traitement
Singe cynomolgus 2 femelles par groupe	100, 300, 600 3 fois par semaine Roferon-A (témoins traités) : 25 MUI/kg par jour	Injections sous-cutanées pendant un cycle menstruel ou 6 semaines au maximum Roferon-A (témoins traités) : voie intramusculaire	Faible dose : pas d'effets indésirables. Dose moyenne : cycle menstruel prolongé (chez 1 guenon sur 2), avec retard du pic de 17β-œstradiol et de progestérone. Forte dose : menstruation non observée (aménorrhée) chez une guenon sur 2, avec retard du pic de 17β-œstradiol et de progestérone. Interféron alfa-2a : Cycle menstruel prolongé (chez les 2 guenons), avec retard du pic de 17β-œstradiol et de progestérone.

Tableau 17 Résumé des effets du PEG-IFN sur les hormones sexuelles des guenons dans l'étude pilote suivie d'une période de rétablissement

Espèce Nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Durée Voie d'administration	Moment du prélèvement (dose)	C_{max} moyenne ± ET (ng/ml)	$ASC_{0-48\ h}$ moyenne ± ET (ng•h/ml)	Médiane du titre d'anticorps neutralisants[b]	Effets reliés au traitement
Singe cytomolgus 5 femelles par groupe	Interféron alfa-2a : 25 MUI/kg par jour	Injection i.m. chaque jour pendant 1 cycle menstruel ou 6 semaines au maximum. Période de rétablissement : 1 cycle menstruel				96 h après la dernière dose : Médiane : 2 000 Intervalle : 1 000 à 32 000 20 jours après la dernière dose : Médiane : 4 000 Intervalle : 1 000 à 32 000	Cycle menstruel prolongé (chez 4 guenons sur 5), avec diminution et retard des pics de 17β-œstradiol et de progestérone. Ces modifications ont été réversibles. Durée moyenne du cycle[c] : Période de traitement : 39,2 jours Période de rétablissement : 32,6 jours
	100	Injection s.c. 3 fois par semaine pendant 1 cycle menstruel ou 6 semaines au maximum. Période de rétablissement : 1 cycle menstruel.	1 4 7 Dernière dose	1 650 ± 284 3 540 ± 743 1 410 ± 3 020 2 000 ± 2 280	53 400 ± 13 800 159 000 ± 30 200 43 000 ± 91 100 98 600 ± 104 000[a]	96 h après la dernière dose : Médiane : 1 600 Intervalle : 400 à 51 200 20 jours après la dernière dose : Médiane : 3 200 Intervalle : 200 à 51 200	Cycle menstruel prolongé (chez 2 guenons sur 5), avec diminution et retard des pics de 17β-œstradiol et de progestérone. Ces modifications ont été réversibles. Durée moyenne du cycle[c] : Période de traitement : 41 jours Période de rétablissement : 31,2 jours
	600	Injection sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 1 cycle menstruel ou 6 semaines au maximum. Période de rétablissement : 1 cycle menstruel	1 4 7 Dernière dose	8 870 ± 2 560 24 400 ± 7 910 197 ± 178 2 050 ± 1 230	298 000 ± 79 700 1 060 000 ± 318 000 5 410 ± 3 190 138 000 ± 105 000[a]	96 h après la dernière dose : Médiane : 6 400 Intervalle : 3 200 à 12 800 20 jours après la dernière dose : Médiane : 12 800 Intervalle : 3 200 à 12 800	Cycle menstruel prolongé (chez 5 guenons sur 5), avec diminution et retard des pics de 17β-œstradiol et de progestérone. Ces modifications ont été réversibles. Durée moyenne du cycle[c] : Période de traitement : 61,8 jours Période de rétablissement : 28,8 jours

[a]Les valeurs de la dernière dose représentent l'$ASC_{0-96\ h}$ moyenne.
[b]Les titres d'anticorps neutralisants indiqués correspondent à l'inverse de la dernière dilution d'antisérum qui réduit la concentration d'IFN alfa-2a de 10 à 1 unité de laboratoire/ml.
[c]Durée moyenne du cycle des témoins traités par le véhicule : période de traitement, 27,8 jours; période de rétablissement, 28,0 jours.

RÉFÉRENCES

1. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. Hepatology. 1999;29:264-70.
2. Fondation canadienne du foie. You're better off knowing –Hep. B: A Liver Disease. Consulté le 17 septembre 2004 sur le site http://www.liver.ca/english/docs/hep_B.pdf.
3. Charles SA, Harris JM, Pedder S, Kumar S. Improving hepatitis C therapy. Attaching a polyethylene glycol "tail" to interferon for better clinical properties. Modern Drug Discovery 2000:59-67.
4. Cooksley E *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepatitis 2003;10:298-305.
5. Doglio A. Second generation of the automated Cobas Amplicor HCV assay improves sensitivity of hepatitis C virus RNA detection and yields that are more clinically relevant. J Clin Microbiol 1999;37:1567-9.
6. Fattovich G. A survey of adverse events in 11 241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. J Hepatol 1996;24:38-47.
7. Frye RF. Validation of the five drug "Pittsburgh cocktail" approach for assessment of selective regulation of drug-metabolizing enzymes. Clin Pharmacol Ther 1997;62:365-76.
8. Heathcote EJ. Multinational evaluation of the efficacy and safety of once-weekly peginterferon alfa-2a (PEG-IFN) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with compensated cirrhosis. Hepatology 1999;30(Suppl):316A.
9. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley E. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Eng J Med 2000;343(23):1673-724.
10. Heathcote EJ. The pharmacokinetics of pegylated-40K interferon alfa-2a (PEG-IFN) in chronic hepatitis C (CHC) patients with cirrhosis. Gastroenterology 1999;116(Suppl);A735.
11. Knodell RG, Ishak KG, Black WC *et al.* Formulation and applications of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1:431-5.
12. Lau G *et al.* Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Eng J Med 2005;352(26):2682-95.
13. Marcellin P *et al.* Peginterferon alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. N Eng J Med 2004;351(12):1206-17.
14. Mauss S, Valenti W *et al.* Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. AIDS 2004 (18) No.13 F21-25.
15. McHutchinson JG *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1485-92.

16. Monographie de Roferon-A7 (interféron alfa-2a recombinant). Hoffmann-La Roche Limitée. Révisée le 8 janvier 1999.

17. Peck-Radosavljevic M, Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. Hepatology 1998;28(5):1424-9.

18. Reddy R *et al.* Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. Annals of Pharmacotherapy 2000;24:948-23.

19. Reddy KR *et al.* Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2001;33:433-8.

20. Sata M. Mechanisms of thrombocytopenia induced by interferon therapy for chronic hepatitis Br J Gastroenterology 1997;32:206-10.

21. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP *et al.* Management of Viral Hepatitis: A Canadian Consensus Conference 2004. Disponible sur le site www.hepatology.ca. Consulté le 16 août 2004.

22. Stremlo D. Antiproliferative activity of pegylated interferon alpha (Ro 25-8310). Roche Research Report No. N-181539, février 2000.

23. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. N Eng J Med 2004; 351(5):438-50.

24. Trepo C. Genotype and viral load as prognostic indicators in the treatment of hepatitis C. J Viral Hepatitis 2000;7(4):250-7.

25. Trey C, Burns DG, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. N. Eng J Med. 1966;274:473-81.

26. Ware J. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. Hepatology 1999;30(2):550-5.

27. Zeuzem S. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis. J Viral Hepatitis 2000;7(5):327-34.

28. Zeuzem S. Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Eng J Med 2000;343(23):1666-72.

29. Zeuzem S. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. Hepatology 1998;27:1149-56.

PARTIE III :

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPEGASYS®
peginterféron alfa-2a

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de PEGASYS pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur PEGASYS. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin vous a prescrit PEGASYS pour le traitement d'une infection au foie appelée hépatite C ou hépatite B. Ce feuillet contient des renseignements sur PEGASYS et des conseils qui vous aideront à obtenir le maximum d'efficacité de ce médicament. Lisez-le attentivement; si vous avez des questions, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avant de commencer à prendre ce médicament, veuillez lire attentivement le présent feuillet et vérifier si vous avez bien tout le matériel nécessaire. Veuillez discuter du matériel requis avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) sert à traiter l'hépatite C chronique chez :

- les adultes ne présentant pas de cirrhose;
- les adultes atteints de cirrhose compensée.

y compris les patients co-infectés par le VHC et le VIH dont la maladie à VIH est stable, qu'ils reçoivent ou non un traitement antirétroviral.

PEGASYS est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique de formes AgHBe-positive et AgHBe-négative chez :

- les patients présentant une maladie hépatique compensée, une inflammation hépatique et des signes de réplication virale (maladie cirrhotique et non cirrhotique).

L'utilisation de PEGASYS n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

Effets de ce médicament

PEGASYS est un médicament vendu sur ordonnance, qui appartient à la famille des interférons. Le mot « interféron » désigne une sorte de protéine produite normalement par diverses cellules de l'organisme. Les interférons font partie du système de défense contre la maladie. Les scientifiques peuvent également synthétiser des interférons en dehors de l'organisme à des fins médicales. PEGASYS, que l'on appelle aussi peginterféron alfa-2a, est un interféron modifié qui diffère de l'interféron fabriqué par l'organisme. Cette modification aide l'interféron (PEGASYS) à rester plus longtemps dans l'organisme et permet une administration à raison d'une seule injection par semaine.

On ne connaît pas le mécanisme d'action exact des interférons, mais on sait que PEGASYS renforce le système immunitaire, chargé de défendre l'organisme contre les maladies.

Qu'est-ce que l'hépatite C?

L'hépatite C est une maladie du foie causée par le virus de l'hépatite C. Elle se transmet par contact avec le sang d'une personne porteuse de ce virus.

L'hépatite C est plus grave chez certaines personnes que chez d'autres. La plupart des gens qui contractent l'hépatite C portent le virus dans leur sang jusqu'à la fin de leur vie. La majorité de ces personnes subiront des lésions du foie, mais un bon nombre n'auront aucun symptôme de la maladie. Dans certains cas, le virus cause la cirrhose : les cellules du foie sont détruites et sont remplacées par un tissu fibreux, et le foie ne peut plus fonctionner correctement.

Le traitement par PEGASYS peut réduire la quantité de VHC à un niveau non mesurable par les examens sanguins. Une telle diminution se produit chez 3 ou 4 personnes sur 10 qui prennent PEGASYS pendant environ un an.

Votre professionnel de la santé vous fera subir des tests sanguins pour surveiller les effets du médicament dans votre organisme. Il est très important, pendant que vous prenez PEGASYS, de faire les tests sanguins qui ont été demandés par votre médecin. Cela aidera votre médecin à voir si le médicament agit comme il faut.

Si vous avez des questions au sujet de votre maladie ou de PEGASYS, consultez votre professionnel de la santé.

Qu'est-ce que l'hépatite B?

L'hépatite B est une maladie du foie causée par le virus de l'hépatite B. Elle se transmet par contact avec le

sang ou les fluides corporels d'une personne porteuse de ce virus.

L'hépatite B est plus grave chez certaines personnes que chez d'autres. La plupart des gens qui contractent l'hépatite B ne se sentent jamais malades et guérissent complètement. Toutefois, certaines personnes portent le virus dans leur sang jusqu'à la fin de leur vie, même s'ils ne présentent aucun symptôme. Chez certains adultes, la maladie devient chronique, ce qui peut entraîner une cirrhose (c'est-à-dire que les cellules du foie sont détruites et sont remplacées par un tissu fibreux) et un cancer du foie, plus tard dans la vie.

Tout au long de votre traitement par PEGASYS, votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier si le traitement agit comme il faut et si vous présentez des effets secondaires.

Si vous avez des questions au sujet de votre maladie ou de PEGASYS, consultez votre professionnel de la santé.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres interférons alpha ou êtes allergique à un composant de PEGASYS.
- Si vous avez une hépatite auto-immune (hépatite causée par votre système immunitaire, qui attaque votre foie).
- Si vous avez une maladie hépatique instable ou à un stade avancé.
- Si vous avez une affection auto-immune (quand le système immunitaire de l'organisme s'attaque à ses propres cellules), comme le psoriasis (une maladie de peau) ou la sarcoïdose.
- Si vous avez une co-infection par le VIH et le VHC, et votre médecin a déterminé que vous avez une maladie du foie instable ou avancée.
- Chez les nouveau-nés et les nourrissons, car PEGASYS contient de l'alcool benzylique. De rares cas de décès de nouveau-nés et de nourrissons ont été associés à une exposition excessive à l'alcool benzylique. On ne connaît pas la quantité d'alcool benzylique pouvant être toxique ou nocive chez les nouveau-nés et les nourrissons.
- Si vous présentez actuellement ou avez déjà présenté une maladie mentale (comme une dépression ou de l'anxiété). Le traitement par PEGASYS pourrait l'aggraver. Veuillez aviser votre médecin si vous êtes actuellement traité ou avez déjà reçu un traitement par le passé pour tout problème mental, y compris une dépression, des pensées suicidaires ou un sentiment de perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas (psychose). Veuillez aviser votre médecin si vous prenez des médicaments pour de tels problèmes.
- Si vous avez des problèmes associés à votre glande thyroïde.
- Si vous allaitez.

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de PEGASYS est le peginterféron alfa-2a.

Ingrédients non médicinaux

Alcool benzylique, polysorbate 80, chlorure de sodium, acétate de sodium trihydraté, acide acétique et eau pour injection.

Présentation

Seringues préremplies : Chaque seringue contient 180 microgrammes (µg) de PEGASYS dans un volume de 0,5 ml.

Fioles : Chaque fiole contient 180 microgrammes (µg) de PEGASYS dans un volume de 1 ml.

Auto-injecteur ProClick® : Chaque auto-injecteur contient 180 µg de PEGASYS dans un volume de 0,5 ml.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les interférons, y compris PEGASYS, causent ou aggravent des troubles neuropsychiatriques (maladies mentales), auto-immuns (quand le système immunitaire de l'organisme attaque ses propres cellules), ischémiques (quand la circulation du sang et donc, l'apport d'oxygène, sont insuffisants dans une partie du corps) et infectieux mortels ou mettant la vie en danger. Si vous présentez des signes ou des symptômes graves et persistants de ces affections, ou que ceux-ci s'aggravent, vous devez communiquer avec votre médecin. Il vous examinera et pourrait arrêter le traitement. Dans de nombreux cas, mais pas toujours, ces troubles disparaissent après l'arrêt du traitement par l'interféron.

Avant d'entreprendre un traitement par PEGASYS, avisez votre médecin dans les cas suivants :

- **Si vous êtes enceinte, allaitez ou envisagez une grossesse.**

- Si vous avez des antécédents de maladie mentale (telle que dépression ou anxiété) ou en souffrez actuellement.
- Si vous avez des antécédents d'abus d'alcool ou d'autres substances ou de toxicomanie.
- Si vous avez une haute tension artérielle, avez déjà souffert de maladie cardiaque ou subi une crise cardiaque, ou avez des taux sanguins élevés de lipides (tels que triglycérides ou cholestérol).
- Si vous avez des antécédents de cancer.
- Si vous avez des troubles rénaux.
- Si vous avez des troubles sanguins, y compris anémie (faible taux de globules rouges), thalassémie (forme d'anémie) et drépanocytose (anémie falciforme).
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux qui ne vous ont pas été prescrits par votre médecin. Ce dernier doit être informé si vous prenez des médicaments appelés méthadone ou théophylline.
- Si vous prenez du sho-saiko-to, plante médicinale chinoise aussi appelée Xiao-Chai-Hu.
- Si vous avez subi une greffe d'organe et prenez un médicament pour empêcher votre organisme de rejeter l'organe greffé (pour inhiber votre système immunitaire).
- Si vous êtes diabétique (taux élevé de glucose dans le sang).
- Si vous avez des problèmes avec votre glande thyroïde.
- Si vous avez d'autres troubles du foie, à part l'hépatite C ou l'hépatite B.
- Si vous avez des problèmes pulmonaires (respiratoires), comme une pneumonie, un essoufflement et une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Ces renseignements vous aideront, votre médecin et vous, à décider si vous devriez utiliser PEGASYS et vous expliquent les précautions à prendre au cours de votre traitement. Si vous avez des doutes concernant votre maladie ou la prise de PEGASYS, parlez-en à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec PEGASYS incluent la méthadone, le sho-saiko-to/Xiao-Chai-Hu et la théophylline.

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez Sebivo® (telbivudine) pour soigner une hépatite B chronique, car la prise de ce médicament en association avec PEGASYS pourrait accroître votre risque de neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, picotements ou sensations de brûlure ou douleurs dans les jambes ou les bras). Il n'est donc pas recommandé de prendre ces médicaments en même temps.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

Comment prendre PEGASYS?

Votre médecin vous a prescrit PEGASYS après avoir étudié soigneusement votre cas. Même si d'autres personnes souffrent de troubles qui peuvent paraître semblables aux vôtres, ce médicament n'est pas forcément bon pour eux. Ne donnez PEGASYS à personne d'autre.

PEGASYS s'administre par injection dans le tissu situé directement sous la peau, à l'abdomen ou aux cuisses. C'est ce qu'on appelle une injection sous-cutanée (ou hypodermique). Si vous avez des questions sur la façon d'administrer PEGASYS ou avez du mal à faire vous-même les injections, appelez votre médecin immédiatement.

Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de médicament utiliser et à quelle fréquence. PEGASYS est une solution prête à l'emploi, administrée habituellement à raison d'une seule injection par semaine. Assurez-vous de boire assez de liquide pendant le traitement par PEGASYS.

PEGASYS se présente sous trois formes : en seringues préremplies, en auto-injecteurs et en fioles. Veuillez suivre les instructions se rapportant **spécifiquement** à la forme de PEGASYS que votre médecin vous a prescrite. **Que les injections soient faites par vous ou par une autre personne, il est important de suivre le mode d'emploi décrit dans ce feuillet d'information (voir Annexe 1 — Mode d'emploi).**

Quelle sera la durée du traitement?

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez prendre PEGASYS. Il est possible que votre médecin change la dose de PEGASYS en cours du traitement. Pour savoir comment changer votre dose, lisez la section intitulée **Mode d'emploi de PEGASYS**. Ne modifiez pas la dose à moins que votre médecin ne vous ait dit de le faire.

Après trois mois de traitement, il se peut que votre médecin fasse une analyse de sang pour déterminer comment votre organisme réagit au traitement.

Que devez-vous faire si le médecin change votre dose de PEGASYS?
Si le médecin change votre posologie, vous devrez prélever une quantité différente de médicament de la fiole. Votre médecin vous dira quelle marque sur la seringue utiliser. Ne modifiez pas la dose de PEGASYS sans que votre médecin vous ait dit de le faire.

Si jamais vous passez des fioles aux seringues préremplies ou aux auto-injecteurs, demandez à votre médecin quelle quantité de PEGASYS utiliser. Le même volume de liquide dans les fioles, les seringues préremplies et les auto-injecteurs NE contient PAS la même quantité de PEGASYS. Si vous remplacez les fioles par les seringues ou les seringues par les fioles, vous devrez ajuster le volume de liquide pour injection, sinon, vous pourriez accidentellement injecter trop ou pas assez de médicament.

L'auto-injecteur est conçu pour administrer tout son contenu. Si la dose dont vous avez besoin n'est pas disponible en auto-injecteur, vous devez utiliser des seringues préremplies ou des fioles.

Les interférons sont-ils tous pareils?
Une fois que vous aurez commencé à prendre PEGASYS, ne changez pas de marque d'interféron ni de ribavirine sans en avoir parlé à votre médecin. Un autre interféron n'aura peut-être pas le même effet sur votre maladie. La substitution de marque demandera aussi un changement de dose.

Surdosage
Si vous avez injecté une quantité de PEGASYS plus grande que la dose prescrite, appelez immédiatement votre médecin, car il voudra peut-être vous examiner et faire des prises de sang.

En cas de surdosage du médicament, veuillez communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée
Si vous vous rendez compte de votre oubli **au cours des deux jours suivants**, faites-vous une injection de PEGASYS à ce moment-là, puis reprenez votre calendrier habituel pour l'injection suivante. S'il s'est écoulé **plus de deux jours** lorsque vous vous rappelez avoir oublié une dose, demandez à votre médecin ce qu'il faut faire.

Pour tirer le maximum de bienfaits de votre traitement, prenez PEGASYS exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires. Les interférons comme PEGASYS peuvent causer certains effets indésirables graves. Avant de commencer à prendre PEGASYS, demandez à votre médecin quels sont les avantages escomptés et les effets secondaires possibles. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si certains effets secondaires vous inquiètent ou vous dérangent. Il y a probablement un remède à vos symptômes. Durant le traitement, votre médecin voudra vous voir régulièrement pour vous examiner et faire des analyses de sang afin de s'assurer que le médicament agit et de vérifier si vous avez des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents du traitement par un interféron, y compris PEGASYS, sont les suivants :

- Symptômes de type grippal, par exemple, fatigue inhabituelle, fièvre, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires et mal de tête. La plupart des gens éprouvent des symptômes de type grippal bénins ou modérés, mais ceux-ci s'atténuent habituellement après quelques semaines de traitement. La prise d'acétaminophène (p. ex. Tylenol®) ou d'ibuprofène (p. ex. Advil®) avant PEGASYS peut atténuer ces symptômes. Demandez à votre pharmacien ou à votre médecin quel médicament il vous recommande contre la douleur. Vous pouvez également essayer de prendre PEGASYS au coucher; vos symptômes devraient s'estomper durant votre sommeil.

Les effets secondaires suivants sont également fréquents avec le traitement par PEGASYS, mais ils sont habituellement bénins :

- Dérangements d'estomac, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, diarrhée, mal de dos, perturbations du sommeil, manque de concentration, étourdissements, baisse du désir sexuel, engourdissements ou fourmillements, éruption cutanée, sécheresse et démangeaison de la peau, perte de cheveux, rougeur et enflure au point d'injection, troubles glycémiques, et toux.

Le traitement par un interféron, y compris PEGASYS, peut causer les effets secondaires graves suivants :

- Perturbations de l'humeur ou du comportement, notamment irritabilité (propension à la colère),

dépression (sentiment d'abattement, d'autodépréciation ou de désespoir) et anxiété. Certains patients peuvent devenir agressifs (parfois envers d'autres personnes) ou avoir des idées suicidaires et tenter de se suicider. Quelques patients se sont enlevé la vie.

- Troubles liés au sang, comme une pancytopénie (diminution marquée des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) et différentes formes d'anémie.
- Baisse du nombre de leucocytes entraînant un risque d'infection, et baisse du nombre de plaquettes entraînant une hémorragie si cette baisse est trop grande.
- Infections graves (bactériennes, virales ou fongiques).
- Troubles pulmonaires, comme des difficultés respiratoires ou une pneumonie, ou une pression sanguine élevée dans les poumons (hypertension pulmonaire).
- Troubles oculaires qui peuvent entraîner une vision floue, une lacune du champ visuel ou une perte de vision.
- Troubles auto-immuns (attaque du système immunitaire contre les constituants propres de l'organisme), dont le psoriasis, ou troubles thyroïdiens.
- Douleur à la poitrine et, très rarement, crise cardiaque.
- Si vous êtes atteint d'hépatite B chronique : une augmentation dans les résultats des tests sanguins servant à mesurer votre fonction hépatique.
- Accident vasculaire cérébral (AVC) : certains patients peuvent présenter une faiblesse, une perte de coordination et un engourdissement.
- Troubles nerveux : certains patients peuvent présenter un engourdissement ou une sensation de picotements ou de brûlure dans les bras ou les jambes.
- Effet sur la croissance des enfants : lors d'une étude clinique, on a observé que la croissance du poids et de la taille peut ralentir pendant que les enfants sont traités par PEGASYS et un autre médicament appelé COPEGUS. Même si un rattrapage de la croissance se produit après l'arrêt du traitement, certains enfants pourraient ne pas atteindre la taille prévue avant le traitement. (L'utilisation de PEGASYS n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.)

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	État dépressif ou idées suicidaires		✓	
	Hallucinations, agressivité, état de confusion, perturbations du sommeil ou manque de concentration		✓	
	Douleur intense à la poitrine ou rythme cardiaque irrégulier		✓	
	Difficulté à respirer ou toux persistante		✓	
	Problèmes visuels, perturbations de la vision (p. ex. une vision floue, une lacune du champ visuel ou une perte de vision), ou troubles de l'ouïe		✓	
	Contusions ou saignements inhabituels, y compris saignements de nez importants		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Aggravation du psoriasis pendant le traitement par PEGASYS		✓	
Éruption cutanée grave, urticaire, enflure ou démangeaison		✓	
Forte fièvre ou frissons, ou douleur quand vous urinez		✓	
Douleur intense à l'abdomen ou mal au bas du dos		✓	
Diarrhée sanglante		✓	
Grossesse		✓	
Faiblesse, perte de coordination et engourdissement, sensation de picotements ou de brûlure dans les bras ou les jambes		✓	

Si ces effets secondaires ou d'autres effets inattendus vous préoccupent pendant que vous prenez PEGASYS, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver PEGASYS au réfrigérateur, à une température entre 2 et 8 °C. Ne pas le congeler. L'entreposage de PEGASYS à une température hors des limites recommandées peut détruire le médicament.

Ne pas agiter les seringues ni les fioles, ce qui pourrait détruire PEGASYS et le rendre inefficace.

Conserver PEGASYS à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser PEGASYS après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Comme tout médicament, garder PEGASYS hors de la portée des enfants.

Annexe 1 : Mode d'emploi

Quelles sont les précautions à prendre pour manipuler PEGASYS et se débarrasser du matériel d'injection?

Si vous utilisez PEGASYS à la maison, jetez les seringues, les auto-injecteurs et les aiguilles dans un récipient que les aiguilles ne peuvent pas percer, pour éviter toute piqûre accidentelle. Les aiguilles usagées peuvent non seulement blesser mais aussi contaminer d'autres personnes.

Vous pouvez vous procurer ces récipients spéciaux (souvent appelés « récipients antiperforation ») auprès de votre médecin ou à la pharmacie. Gardez le récipient hors de la portée des enfants. Lorsque le récipient est plein, demandez à votre professionnel de la santé comment vous en débarrasser. Il faut éviter de jeter les récipients dans les ordures ménagères.

Par mesure de sécurité, jetez toujours les seringues et les aiguilles tout de suite après usage et ne les réutilisez en aucun cas.

Mode d'emploi de PEGASYS

Veuillez demander à votre médecin de quel matériel vous aurez besoin pour l'administration adéquate de ce médicament.

Seringues préremplies

Les instructions qui suivent vous expliquent comment préparer et injecter PEGASYS à partir des seringues préremplies. Veuillez lire le mode d'emploi en entier avant d'utiliser le médicament et suivre les instructions à la lettre. Si vous avez des questions sur la technique d'auto-injection de PEGASYS, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Si vous faites les injections à une autre personne, un professionnel de la santé devra vous expliquer les précautions à prendre pour éviter de vous piquer accidentellement avec une aiguille usagée, ce qui risquerait de vous contaminer.

Préparation

Lavez-vous les mains soigneusement avant de manipuler tout article servant à l'injection.

Rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin.

Compris dans la trousse :

- seringue préremplie de PEGASYS
- aiguille pour injection*

Non compris dans la trousse :

- tampons d'ouate imbibés d'alcool
- petit pansement ou gaze stérile
- récipient antiperforation pour y jeter le matériel usagé

Vous devrez peut-être acheter ce matériel.

Préparation de la seringue et de l'aiguille pour injection

- Enlevez le capuchon protecteur qui recouvre l'aiguille (1-2).

- Retirez le capuchon en caoutchouc de la seringue (3) en prenant soin de ne pas toucher l'embout.

- Fixez solidement l'aiguille à la seringue (4).

- Enlevez la gaine qui protège l'aiguille pour injection (5).

- Pour chasser les bulles d'air de la seringue, tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut, tapotez la seringue pour amener les bulles vers le haut et appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce que tout l'air soit expulsé. Amenez lentement le piston à la marque correspondant à la dose prescrite. Remettez la gaine qui protège l'aiguille et déposez la seringue sur une surface plane en attendant de l'utiliser.
- Laissez la solution atteindre la température ambiante avant de l'injecter ou réchauffez la seringue entre vos mains.
- Vérifiez l'aspect de la solution avant de l'administrer. Si elle a une coloration anormale (la solution est normalement incolore ou jaune pâle) ou contient des particules, ne l'utilisez pas et signalez le numéro de lot à votre professionnel de la santé.
- La seringue est maintenant prête à l'emploi.

Injection

- Choisissez un endroit pour faire l'injection. Les endroits les plus appropriés sont l'abdomen et la cuisse (sauf la région autour du nombril et la taille). Changez d'endroit à chaque injection.
- Nettoyez et désinfectez la peau à l'aide d'un tampon d'alcool.
- Laissez sécher.
- Enlevez la gaine qui protège l'aiguille.
- D'une main, pincez délicatement la peau entre le pouce et l'index et, de l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.
- Enfoncez complètement l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90° (6).

6

- Injectez le liquide en poussant doucement sur le piston jusqu'au bout.
- Retirez l'aiguille de la peau.

Élimination du matériel pour injection

- Nettoyez après l'injection.
- Jetez la seringue et l'aiguille dans un récipient antiperforation tout de suite après usage.
- Débarrassez-vous du récipient conformément aux instructions fournies par votre professionnel de la santé.

Fioles

Les instructions qui suivent vous expliquent comment préparer et injecter PEGASYS à partir des fioles. Veuillez lire le mode d'emploi en entier avant d'utiliser le médicament et suivre les instructions à la lettre. Si vous avez des questions sur la technique d'auto-injection, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Si vous faites les injections à une autre personne, un professionnel de la santé devra vous expliquer les précautions à prendre pour éviter de vous piquer accidentellement avec une aiguille usagée, ce qui risquerait de vous contaminer.

Préparation

Lavez-vous les mains soigneusement avant de manipuler tout article servant à l'injection. Rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin.

Compris dans la trousse :

- fiole de solution PEGASYS pour injection

Non compris dans la trousse :

- tampons d'ouate imbibés d'alcool
- seringue hypodermique stérile de 1 ml et aiguille (calibre recommandé : 27 x ½ po de long)
- petit pansement ou gaze stérile
- récipient antiperforation pour y jeter le matériel usagé

Vous devrez peut-être acheter ce matériel.

Mesure de la dose de PEGASYS

- Enlevez le capuchon protecteur de la fiole de PEGASYS (1).
- Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon d'alcool.

1

- Sortez la seringue et l'aiguille de l'emballage.
- Tirez sur le piston jusqu'à ce que la quantité d'air aspiré dans la seringue ait atteint la marque indiquée par votre médecin.
- Dégagez l'aiguille de sa gaine protectrice, en prenant soin de ne pas toucher à l'aiguille, et introduisez-la dans le centre du bouchon en caoutchouc du de la fiole.
- Injectez lentement tout l'air contenu dans la seringue dans l'espace au-dessus de la solution. N'injectez pas d'air dans le liquide (2).

(2)

- D'une main, tournez la fiole et la seringue à l'envers (3).
- En tenant la seringue l'aiguille pointant vers le haut, assurez-vous que la pointe de l'aiguille baigne dans la solution. L'autre main est libre d'agir sur le piston de la seringue.

- Tirez lentement sur le piston jusqu'à ce que la quantité de médicament prélevée dans la seringue ait atteint la marque indiquée par votre médecin.
- Lorsque le niveau désiré est atteint, retirez l'aiguille de la fiole (4).

- Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. Si c'est le cas, tirez légèrement sur le piston, tapotez la seringue pour amener les bulles vers le haut et appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce que tout l'air soit expulsé. Amenez lentement le piston à la marque correspondant à la dose prescrite. Remettez la gaine qui protège l'aiguille et déposez la seringue sur une surface plane en attendant de l'utiliser.
- Laissez la solution atteindre la température ambiante avant de l'injecter ou réchauffez la seringue entre vos mains.
- Vérifiez l'aspect de la solution avant de l'administrer. Si elle a une coloration anormale (la solution est normalement incolore ou jaune pâle) ou contient des particules, ne l'utilisez pas et signalez le numéro de lot à votre professionnel de la santé.
- La seringue est maintenant prête à l'emploi.

Injection

- Choisissez un endroit pour faire l'injection. Les endroits les plus appropriés sont l'abdomen et la cuisse (sauf la région autour du nombril et la taille). Changez d'endroit à chaque injection.
- Nettoyez et désinfectez la peau à l'aide d'un tampon d'alcool.
- Laissez sécher.
- Enlevez la gaine qui protège l'aiguille.
- D'une main, pincez délicatement la peau entre le pouce et l'index et, de l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.
- Enfoncez complètement l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90° (5).

(5)

- Injectez le liquide en poussant doucement sur le piston jusqu'au bout.
- Retirez l'aiguille de la peau.

Élimination du matériel pour injection

- Nettoyez après l'injection.
- Jetez la seringue et l'aiguille dans un récipient antiperforation tout de suite après usage.
- Débarrassez-vous du récipient conformément aux instructions fournies par votre professionnel de la santé.

Auto-injecteur ProClick®

Les instructions suivantes vous aideront, vous ou votre soignant, à apprendre comment utiliser l'auto-injecteur PEGASYS ProClick® correctement. Ces instructions ne remplacent pas la formation dispensée par votre professionnel de la santé. Celui-ci devrait vous montrer comment préparer et utiliser votre auto-injecteur correctement avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois. Posez-lui toutes les questions que vous pourriez avoir. N'essayez pas de faire une injection tant que vous n'êtes pas sûr de comprendre comment utiliser l'auto-injecteur.

L'auto-injecteur prêt à l'emploi comprend un couvre-aiguille post-injection conçu pour aider à empêcher les piqûres et éviter d'exposer l'aiguille. L'auto-injecteur ne peut être utilisé qu'une seule fois et il faut donc le jeter après son utilisation.

Ce qu'il ne faut pas faire

- Essayer d'ouvrir ou de démonter l'auto-injecteur.
- Soumettre l'auto-injecteur à des forces ou des chocs excessifs.
- Utiliser l'auto-injecteur à travers les vêtements

couvrant la peau.
- Utiliser l'auto-injecteur s'il semble endommagé.
- Utiliser l'auto-injecteur si le médicament est trouble, voilé, décoloré ou s'il contient des particules.
- Agiter l'auto-injecteur.
- Retirer le capuchon bleu si vous n'êtes pas prêt à utiliser l'auto-injecteur.
- Réutiliser l'auto-injecteur.
- Pousser ou tirer le couvre-aiguille rouge avant, pendant ou après l'utilisation, puisqu'il s'agit d'un dispositif de sécurité.

Préparation
Lavez-vous les mains soigneusement avant toute manipulation.

Rassemblez tous les éléments nécessaires avant de commencer :

Compris dans la trousse
- Auto-injecteur PEGASYS ProClick®

Non compris dans la trousse
- Tampons d'ouate imbibés d'alcool
- Petit pansement ou gaze stérile
- Récipient antiperforation pour y jeter le matériel usagé

Vous devrez peut-être acheter ce matériel.

Auto-injecteur ProClick®

Mode d'emploi

1. Inspectez visuellement l'auto-injecteur.
Sortez l'auto-injecteur du réfrigérateur. Inspectez-le visuellement, ainsi que le médicament dans la fenêtre de visualisation. N'agitez pas. Ne retirez pas le capuchon bleu. En présence de mousse sur le médicament, remettez l'auto-injecteur au réfrigérateur et utilisez le plus tard.

Jetez l'auto-injecteur et utilisez-en un autre dans les cas suivants :
- Le médicament est trouble.
- Le médicament contient des particules.
- Le médicament est d'une couleur autre que transparente à jaune clair.
- L'auto-injecteur semble être endommagé.
- La date de péremption est dépassée. Vous trouverez la date de péremption sur la boîte ainsi que sur l'étiquette de l'auto-injecteur lui-même.
- Communiquez avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien si le médicament dans l'auto-injecteur est trouble ou s'il contient des particules.

Conservez le capuchon protecteur bleu sur l'auto-injecteur jusqu'à l'étape 4.

2. Laissez l'auto-injecteur s'adapter à la température ambiante.
Une fois que vous l'avez sorti du réfrigérateur, laissez l'auto-injecteur s'adapter à la température ambiante pendant 20 minutes environ pour qu'il se réchauffe. Ne réchauffez l'auto-injecteur d'aucune autre manière.

3. Choisissez et préparez un point d'injection.
- Choisissez un endroit sur votre ventre ou votre cuisse (zones en noir sur l'image). Évitez la zone de 2 pouces autour de votre nombril et votre taille. Vous devez changer d'endroit à chaque injection. Pour réduire au minimum l'inconfort des injections, vous pouvez tapoter doucement sur la zone que vous prévoyez utiliser pour l'injection.

- Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool. Laissez sécher la peau pendant 10 secondes. Assurez-vous de ne pas toucher la zone nettoyée avant l'injection.

4. Retirez le capuchon bleu.
- Tenez fermement l'auto-injecteur d'une main et tirez sur le capuchon protecteur bleu de l'autre main.

REMARQUE : Le capuchon contient un tube de métal lâche. Une fois le capuchon retiré, l'auto-injecteur doit être utilisé immédiatement pour éviter la contamination. S'il n'est pas utilisé dans un délai de 5 minutes, il faut jeter l'auto-injecteur et en utiliser un nouveau. **Ne remettez jamais le capuchon bleu une fois que vous**

l'avez retiré.

5. Placez l'auto-injecteur sur le point d'injection.

- Tenez confortablement l'auto-injecteur dans votre main. Avec votre main libre, pincez la peau au point d'injection de façon à ce que le couvre-aiguille repose sur le pli de peau de façon ferme et sécuritaire.
- Placez l'auto-injecteur de manière à former un angle droit (angle de 90 degrés) avec le point d'injection.

REMARQUE : N'appuyez pas encore sur le bouton d'activation bleu.

- Appuyez fermement l'auto-injecteur contre la peau, jusqu'à ce que le couvre-aiguille rouge soit complètement repoussé.
  - *L'auto-injecteur est maintenant débloqué et prêt pour l'injection.*

6. Faites l'injection.

- Tout en maintenant l'auto-injecteur fermement en place, appuyez sur le bouton d'activation bleu avec votre pouce et **relâchez-le immédiatement. Assurez-vous de retirer votre pouce du bouton d'activation bleu et de ne pas appuyer de nouveau dessus.**
  - *Vous pourriez entendre un « clic », vous indiquant que l'injection a commencé.*
  - *L'indicateur rouge se déplacera vers le bas dans la fenêtre de visualisation pendant l'injection.*

- Maintenez l'auto-injecteur fermement appuyé contre la peau pendant **10 secondes** afin que l'injection soit effectuée au complet.
  - *Vous pourriez entendre un deuxième « clic » quand le bouton d'activation bleu revient en position.*
  - *La fenêtre de visualisation est maintenant complètement rouge, ce qui confirme que toute la dose a été administrée.*

- Retirez l'auto-injecteur en tirant vers le haut (à un angle de 90 degrés).
  - *Le couvre-aiguille rouge sortira et se bloquera automatiquement pour éviter les piqûres.*

MISE EN GARDE : Si la fenêtre de visualisation n'est pas complètement remplie par l'indicateur rouge :

- Le couvre-aiguille pourrait ne pas s'être bloqué.
  - Ne touchez pas l'extrémité de l'auto-injecteur, car vous pourriez vous piquer.
- Vous pourriez ne pas avoir reçu une dose complète.
  - N'essayez pas de réutiliser l'auto-injecteur.
  - Ne refaites pas l'injection avec un autre auto-injecteur.
  - **Communiquez avec votre professionnel de la santé pour lui demander des instructions.**

7. Après l'injection

- Jetez l'auto-injecteur et le capuchon dans un récipient antiperforation jetable, immédiatement après l'utilisation. Il n'est pas nécessaire de reboucher l'auto-injecteur.
- Essuyez le point d'injection avec un tampon d'alcool.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.

- Débarrassez-vous des récipients pleins conformément aux instructions fournies par votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné en lien avec l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet;**
- **par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345;**
- **en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789, ou
  - par la poste :
  Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indicateur d'adresse 0701E
  Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet™ Canada, au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ne contient pas tous les renseignements sur PEGASYS. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations au sujet de votre traitement par PEGASYS, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Ce document, ainsi que la monographie complète de PEGASYS, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse suivante : www.pharmaand.com. Si vous avez des questions ou des inquiétudes, ou si vous souhaitez signaler des effets indésirables ou formuler des commentaires sur un produit, veuillez composer le 1 855 611-2724.

Le présent feuillet a été préparé par zr pharma& GmbH, Hietzinger Haupstrasse 37, 1130 Vienne, Austria.

Dernière révision : 6 janvier 2023

© Copyright 2021-2028, pharma& Schweiz GmbH.

*Aiguille pour injection fabriquée par Terumo Europe N.V., Interleuvenlaan 40, 3001 Louvain, Belgique
Ref: KN-2713RBR.

PEGASYS® est une marque déposée de pharma&, utilisée sous licence.