

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **PEGETRON^{MD}**

ribavirine et interféron alfa-2b péguylé

ribavirine (capsules dosées à 200 mg)

et

interféron alfa-2b péguylé en fioles (poudre pour solution injectable)

50 µg/0,5 mL

80 µg/0,5 mL

100 µg/0,5 mL

120 µg/0,5 mL

150 µg/0,5 mL

ribavirine (capsules dosées à 200 mg)

et

interféron alfa-2b péguylé (poudre pour solution injectable) en dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD}

50 µg/0,5 mL

80 µg/0,5 mL

100 µg/0,5 mL

120 µg/0,5 mL

150 µg/0,5 mL

Antiviral et modulateur des réactions biologiques

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9H 4M7

Date d'approbation :
Le 22 mars 2011

N° de contrôle : 144506

PEGETRON^{MD}, UNITRON^{MD} et INTRON A^{MD} sont des marques déposées de Schering-Plough Ltd., utilisées sous licence.

REDIPEN^{MD} est une marque déposée de Schering-Plough Canada inc.

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.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE	38
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	38
STABILITÉ ET CONSERVATION	42
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	48
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	48
ESSAIS CLINIQUES	49
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	59
TOXICOLOGIE	62
RÉFÉRENCES	69
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	71



ribavirine et interféron alfa-2b péguylé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents du point de vue clinique
ribavirine orale	Capsules / 200 mg	Lactose monohydraté Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement, pour connaître la liste complète des ingrédients.
interféron alfa-2b péguylé sous-cutané	Poudre pour solution injectable en flacon / 50 µg/0,5 mL 80 µg/0,5 mL 100 µg/0,5 mL 120 µg/0,5 mL 150 µg/0,5 mL Poudre pour solution injectable en dispositif d'administration unidose REDIPEN ^{MD} / 50 µg/0,5 mL 80 µg/0,5 mL 100 µg/0,5 mL 120 µg/0,5 mL 150 µg/0,5 mL	Aucun Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement, pour connaître la liste complète des ingrédients.

DESCRIPTION

PEGETRON est une association médicamenteuse composée de ribavirine et d'interféron alfa-2b péguylé, soit les capsules PEGETRON (ribavirine) et la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé).

Capsules PEGETRON (ribavirine) : La ribavirine est un analogue de synthèse des nucléosides qui exerce une action *in vitro* contre certains virus à ARN et à ADN.

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : L'interféron alfa-2b péguylé renferme une forme modifiée d'interféron alfa-2b recombinant, obtenue par

conjugaison covalente avec une chaîne de monométhoxypolyéthylène glycol (PEG, poids moléculaire moyen de 12 000 daltons). La molécule entière a un poids moléculaire moyen d'environ 31 000 daltons.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PEGETRON (ribavirine et interféron alfa-2b péguylé) est indiqué pour :

- Le traitement des adultes (âgés ≥ 18 ans) atteints d'une hépatite C chronique qui présentent une hépatopathie compensée et sont séropositifs à l'égard de l'ARN du VHC, y compris les patients qui n'ont pas encore été traités et ceux qui ont connu l'échec d'un traitement associatif composé d'interféron alpha (péguylé ou non) et de ribavirine.

La considération de la reprise du traitement doit être fondée sur les caractéristiques de chaque patient et l'évaluation du rapport bienfaits/risques propre à chaque cas (voir la section **ESSAIS CLINIQUES** pour connaître les détails).

- Les patients qui présentent les caractéristiques suivantes sont plus susceptibles de bénéficier de la reprise du traitement après l'échec d'un cycle de traitement associatif : les patients qui ont déjà eu une rechute, ceux qui ont déjà reçu un traitement à l'interféron (non péguylé), ceux chez qui le stade de fibrose est bas, ceux dont la charge virale était réduite au départ et ceux qui sont infectés par les génotypes 2 ou 3 du VHC.
- Les patients qui présentent les caractéristiques suivantes sont moins susceptibles de bénéficier de la reprise du traitement après l'échec d'un cycle de traitement associatif : les patients qui n'ont pas présenté de réponse au traitement précédent, ceux qui ont déjà reçu un traitement à l'interféron péguylé, ceux qui présentent une fibrose en pont ou une cirrhose marquée et ceux qui sont infectés par le génotype 1 du VHC.

CONTRE-INDICATIONS

- PEGETRON est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux interférons, à la ribavirine ou à tout ingrédient entrant dans la composition des capsules ou de la poudre pour solution injectable. Pour connaître la liste complète des contre-indications, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la présente monographie de produit.
- PEGETRON ne doit pas être employé par des femmes enceintes ou par des hommes dont la partenaire est enceinte. On doit exercer une grande prudence pour éviter que les femmes qui suivent un traitement par PEGETRON, ou dont le partenaire suit un tel traitement, ne deviennent enceintes. Le traitement par PEGETRON ne doit être instauré que si un résultat négatif au test de grossesse a été obtenu depuis peu. Les femmes en âge de procréer et leurs partenaires masculins ne doivent pas recevoir de traitement par PEGETRON à moins d'utiliser une méthode de contraception efficace (deux moyens contraceptifs fiables, un pour chacun des partenaires) pendant toute la durée du traitement et durant les six mois qui suivent la fin du traitement (soit une période correspondant à 15 fois la demi-vie d'élimination de la ribavirine). On a en effet découvert que la ribavirine avait des effets tératogènes ou

embryocides importants chez toutes les espèces animales pour lesquelles on avait effectué des études rigoureuses à ce chapitre. Ces effets sont survenus à la suite de l'administration de doses aussi faibles qu'un vingtième de la dose recommandée chez l'humain de capsules PEGETRON (ribavirine) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- PEGETRON ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une hépatite auto-immune ou ayant des antécédents de maladie auto-immune.
- PEGETRON est contre-indiqué chez les patients qui présentent une affection mentale grave ou des antécédents de trouble mental grave.
- PEGETRON est contre-indiqué en présence d'une anomalie fonctionnelle thyroïdienne réfractaire à la pharmacothérapie.
- Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (dont la clairance de la créatinine se chiffre à moins de 50 mL/min) ne doivent pas être traités par PEGETRON.
- Les patients atteints d'une hépatopathie décompensée ne doivent pas être traités par PEGETRON.
- Le traitement par PEGETRON est contre-indiqué chez les épileptiques.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les interférons alpha, y compris PEGETRON, déclenchent ou aggravent des troubles neuropsychiatriques, autoimmuns, ischémiques ou infectieux pouvant menacer le pronostic vital ou être mortels. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance très étroite assortie d'évaluations cliniques et biochimiques périodiques. Dans les cas où les signes ou les symptômes graves de ces affections persistent ou si de tels signes ou symptômes s'aggravent, il importe de cesser le traitement. Dans de nombreux cas, mais pas tous les cas, l'arrêt du traitement entraîne leur disparition.

Des effets psychiatriques mortels ou menaçant la vie, notamment des dépressions graves, des comportements suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide et suicide), des psychoses accompagnées d'hallucinations et des comportements agressifs, parfois dirigés vers les autres, ont été signalés chez certains patients présentant ou non des antécédents de troubles psychiatriques pendant un traitement d'association par la ribavirine et l'interféron alfa-2b péguylé ou par la ribavirine et l'interféron alfa-2b et pendant le suivi (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). D'autres effets sur le système nerveux central (SNC), se manifestant entre autres par de la confusion et d'autres altérations de l'état mental, ont été observés lors des traitements par des interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé.

On doit donc faire preuve d'une grande prudence quand on prescrit le traitement par PEGETRON à des patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et qui mentionnent avoir

souffert de dépression grave. Si des troubles psychiatriques ou des effets indésirables touchant le SNC surviennent en cours de traitement, notamment la dépression clinique, il est recommandé de surveiller étroitement les patients durant le traitement et la période de suivi de six mois, en gardant à l'esprit la gravité éventuelle de tels effets. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la gravité potentielle de ces effets indésirables. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, il faut abandonner **l'emploi de PEGETRON**.

Généralités

On ne doit pas administrer PEGETRON aux patients qui ont de graves maladies débilitantes.

Des études cliniques indiquent que l'utilisation de capsules PEGETRON (ribavirine) en monothérapie n'est pas efficace et que les capsules PEGETRON (ribavirine) ne doivent pas être utilisées seules. L'efficacité et l'innocuité de la ribavirine ont été évaluées dans un seul contexte : en association avec de l'interféron alfa-2b péguylé (PEGETRON).

PEGETRON peut causer des effets indésirables modérés ou graves qui nécessiteront une réduction de la dose ou la suspension temporaire du traitement par les capsules PEGETRON (ribavirine) ou la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé), ou par les deux médicaments à la fois. En général, ces mesures permettent de corriger ces effets indésirables, mais il faut parfois abandonner complètement le traitement. Des lignes directrices d'ajustement posologique plus rigoureuses s'appliquent aux patients atteints d'une maladie cardiaque (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études types de carcinogénicité ont été réalisées chez des rongeurs qui n'étaient que faiblement exposés à la ribavirine comparativement aux humains en contexte de traitement (facteur de 0,1 chez le rat et de 1 chez la souris); elles n'ont pas mis en évidence la tumorigénicité de cette substance. De plus, lors d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines ayant pour modèle la souris hétérozygote p53 (+/-), la ribavirine n'a pas entraîné la formation de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (facteur d'exposition plasmatique par rapport à celui de l'homme : 2,5). La ribavirine ne s'est pas révélée carcinogène lorsqu'elle a été administrée durant deux ans à des rats à raison de doses pouvant atteindre 40 mg/kg (la dose correspondante chez l'humain est estimée à 5,71 mg/kg, ajustée en fonction de l'aire de la surface corporelle d'un adulte pesant 60 kg). Bien que ces essais ne suggèrent pas que PEGETRON (ribavirine) en capsules puisse avoir un pouvoir carcinogène chez l'humain, la dose susmentionnée était inférieure à la dose maximale tolérée. Par conséquent, l'essai de deux ans ne permet pas de déterminer avec exactitude le pouvoir carcinogène de la ribavirine. La ribavirine doit donc être considérée comme étant possiblement carcinogène.

La ribavirine a fait preuve d'effets génotoxiques et mutagènes dans certaines études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Des études ont révélé que la ribavirine n'exerce aucun effet oncogène chez la souris gavée de doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour, ni chez le rat gavé de doses pouvant aller jusqu'à 40 mg/kg/jour (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Voir aussi la section **TOXICOLOGIE** pour connaître les données sur les animaux.

Fonction cardiovasculaire

Des cas de douleurs thoraciques, d'hypertension, d'arythmie cardiaque, d'ischémie cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des patients présentant ou non des antécédents de troubles ou d'anomalies cardiaques consécutivement à l'emploi d'interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES*). PEGETRON ne devrait pas être administré aux patients ayant des antécédents de maladie cardiaque grave, y compris une cardiopathie instable ou non maîtrisée, remontant à moins de 6 mois. Comme c'est le cas pour tous les interférons alpha, l'administration de PEGETRON exige une surveillance étroite du patient si celui-ci a des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde, d'arythmies cardiaques, s'il est atteint d'arythmies ou l'a déjà été. En présence d'anomalie cardiaque, la réalisation d'une électrocardiographie avant et pendant le traitement est recommandée. Les arythmies cardiaques (surtout supraventriculaires) répondent habituellement au traitement antiarythmique classique mais peuvent commander l'abandon du traitement par PEGETRON. Dans de rares cas, une cardiomyopathie, qui peut être réversible lorsque le traitement à l'interféron alpha est arrêté, a été signalée chez des patients sans manifestation antérieure de maladie cardiaque.

Un cas de thrombose veineuse profonde a été signalé dans le cadre d'un essai clinique sur la reprise du traitement mené chez des patients qui avaient déjà connu l'échec d'un traitement associatif composé d'interféron et de ribavirine.

Hydratation : Il importe de maintenir une bonne hydratation des patients au cours du traitement par PEGETRON, une hypotension liée à une déplétion hydrique ayant été observée dans quelques cas au cours du traitement par des interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé. Il pourrait se révéler nécessaire de compenser les pertes liquidiennes.

Troubles cérébrovasculaires

Des événements cérébrovasculaires ischémiques et hémorragiques ont été signalés chez des patients recevant un traitement à base d'interféron alfa, incluant l'interféron alfa-2b péguylé. Les événements sont survenus chez des patients présentant peu ou pas de facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral, incluant les patients âgés de moins de 45 ans. Comme ces événements sont signalés de façon spontanée, on ne peut en estimer la fréquence, et il est difficile d'établir une relation de cause à effet entre le traitement à base d'interféron alfa et ces événements.

Troubles dentaires et périodontiques

Des troubles dentaires et périodontiques ont été signalés chez des patients recevant de la ribavirine et un interféron péguylé en concomitance. De plus, la sécheresse de la bouche pourrait nuire à l'état des dents et des muqueuses buccales durant un traitement à long terme à la ribavirine en concomitance avec l'interféron alfa-2b péguylé. Les patients doivent se brosser les dents avec soin deux fois par jour et passer un examen dentaire régulièrement. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Si c'est le cas, il faut leur conseiller de bien se rincer la bouche par après.

Oreilles/nez/gorge

Des troubles auditifs et des cas de perte auditive ont été signalés à la suite de l'emploi d'interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète sucré et hyperglycémie : Comme pour les autres interférons alpha, on a observé des cas de diabète sucré et d'hyperglycémie chez les patients traités par l'interféron alfa-2b péguylé. La glycémie des patients symptomatiques doit faire l'objet d'un suivi. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses de la médication antidiabétique chez les patients atteints de diabète sucré.

Altération de la fonction thyroïdienne : On a signalé, quoique rarement, des cas d'anomalies de la fonction thyroïdienne se traduisant par une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie chez des patients atteints d'hépatite C chronique traitée à l'aide d'un interféron alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé. Le dysfonctionnement thyroïdien apparu durant le traitement peut disparaître ou non à l'arrêt de celui-ci. Il convient de mesurer le taux de thyrotrophine (TSH) de tout patient qui présente des symptômes évocateurs d'un trouble thyroïdien alors qu'il suit un traitement par PEGETRON. En présence d'un trouble thyroïdien, on peut instaurer ou poursuivre le traitement par PEGETRON dans la mesure où l'on peut maintenir le taux de TSH dans les limites de la normale à l'aide de médicaments.

Hypertriglycéridémie : Des cas d'hypertriglycéridémie ou d'aggravation, parfois marquée, d'une hypertriglycéridémie ont été observés durant le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. Une surveillance de la lipidémie est donc recommandée.

Fonction gastro-intestinale

Colite : Comme avec les autres interférons alpha, des cas de colite ulcéreuse et de colite ischémique, parfois sérieux, ont été observés dans les 12 semaines suivant le début du traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. Il importe de mettre immédiatement fin au traitement par PEGETRON si des symptômes de colite se déclarent (les manifestations typiques comprennent les douleurs abdominales, la diarrhée sanglante et la fièvre). La colite se résorbe habituellement entre 1 et 3 semaines après l'interruption du traitement par un interféron alpha.

Fonction hématologique

Anémie : Au cours des essais cliniques, on a observé une anémie hémolytique (hémoglobininémie inférieure à 10 g/dL) chez une proportion de patients traités à l'aide de ribavirine associée à de l'interféron alfa-2b péguylé pouvant aller jusqu'à 28 %. L'anémie s'est manifestée entre la première et la 4^e semaine de traitement par PEGETRON (ribavirine) en capsule. En raison de cette chute initiale marquée de l'hémoglobininémie, on recommande d'effectuer un hémogramme avant d'amorcer le traitement, puis après 2 et 4 semaines de traitement ou à intervalles plus rapprochés si l'état du patient l'exige. On doit ensuite suivre le patient en fonction de son état clinique.

Bien que la ribavirine n'exerce pas d'effet nocif direct sur la fonction cardiovasculaire, l'anémie qui accompagne le traitement par ce médicament peut entraîner une détérioration de la fonction cardiaque ou l'exacerbation des symptômes d'une coronaropathie préexistante. On doit donc

évaluer la fonction cardiaque des patients avant d'entreprendre le traitement et la surveiller de manière appropriée tout au long du traitement. On devra interrompre temporairement le traitement ou l'abandonner si l'on constate une détérioration quelconque de la fonction cardiovasculaire (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Puisque l'anémie provoquée par le médicament peut aggraver les maladies cardiaques, on ne doit pas administrer PEGETRON aux patients qui ont des antécédents de cardiopathie importante ou instable.

On ne doit pas administrer PEGETRON aux patients qui présentent une hémoglobinopathie (p. ex., thalassémie, drépanocytose).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique : Il faut surveiller étroitement l'état de tout patient chez lequel des anomalies fonctionnelles hépatiques ou une hépatopathie surviennent pendant le traitement. Comme c'est le cas avec tous les interférons, on doit mettre fin au traitement par PEGETRON chez tous les patients chez lesquels on note une prolongation des marqueurs de la coagulation, ou de tout autre marqueur de la fonction hépatique, qui pourrait laisser soupçonner une décompensation hépatique (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'efficacité et l'innocuité de l'interféron alfa-2b péguylé n'ont pas été évaluées chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave. PEGETRON ne doit donc pas être employé chez ces patients. Le traitement par PEGETRON doit être interrompu chez tous les patients qui présentent les signes et les symptômes d'une insuffisance hépatique. Les patients doivent subir des tests pour déceler la présence d'anticorps du virus de l'hépatite C (VHC). Les autres causes d'hépatite chronique, dont l'hépatite auto-immune, doivent être écartées.

On dispose de peu de données sur le traitement par PEGETRON de patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré. Dans une étude de phase I menée en mode parallèle auprès d'un petit nombre de patients ($n =$ de 5 à 7 sujets par groupe) présentant divers degrés de dysfonctionnement hépatique (léger, modéré ou grave), on a observé, après l'administration d'une dose unique, une hausse de la C_{\max} proportionnelle à la gravité du dysfonctionnement hépatique ($p < 0,05$). On n'a observé aucune différence statistiquement significative au chapitre de l'ASC_t, néanmoins la petite taille de la population étudiée interdit quelque généralisation que ce soit.

Pancréatite : Une pancréatite, menaçant parfois le pronostic vital, s'est produite chez des patients traités par les interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé. Le traitement par PEGETRON doit être suspendu si des signes ou des symptômes de pancréatite se manifestent. Le traitement doit être abandonné chez les patients dont la pancréatite est confirmée.

Système immunitaire

Hypersensibilité aiguë : Des réactions d'hypersensibilité aiguë (telles que œdème angioneurotique, bronchoconstriction et anaphylaxie) ont été observées en de rares occasions durant le traitement par un interféron alpha. Si de telles réactions survenaient pendant le traitement par PEGETRON, on doit cesser l'administration des médicaments et entreprendre immédiatement le traitement médical approprié. Comme avec les autres interférons alpha, on a observé de rares cas d'urticaire durant le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. Il n'y a pas

lieu d'interrompre le traitement dans les cas d'éruptions cutanées transitoires.

Toxicité de la moelle osseuse : Les interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé, peuvent altérer la fonction de la moelle osseuse, effet pouvant se traduire par une cytopénie grave. Comme les autres interférons alpha, l'interféron alfa-2b péguylé peut entraîner, quoique très rarement, une anémie aplasique. Il faut réduire la posologie de PEGETRON ou mettre fin au traitement chez les patients dont le nombre de neutrophiles ou de plaquettes diminue (voir la rubrique *Ajustement de la posologie* de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Effets immunologiques : On a associé un certain nombre de réactions cutanées à médiation immunitaire à l'emploi d'interférons alpha : elles allaient de l'érythème polymorphe à des cas plus graves, mais très rares, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Maladie auto-immune : La formation d'auto-anticorps a été signalée dans le cadre de traitements à l'aide d'interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé. Pendant un traitement par un interféron, les manifestations cliniques des maladies auto-immunes sont davantage susceptibles de se produire chez les personnes prédisposées à ce type d'affections.

Fièvre : Bien que le traitement par l'interféron puisse provoquer des symptômes pseudo-grippaux, on doit écarter toute autre cause possible de fièvre persistante avant de l'imputer au traitement.

Fonction neurologique

Une obnubilation importante et le coma, y compris des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, habituellement des personnes âgées, traités à doses élevées. Bien que ces réactions soient généralement réversibles à l'arrêt du traitement, leur disparition a demandé jusqu'à 3 semaines chez quelques sujets. Des crises convulsives se sont produites en de très rares occasions avec de fortes doses d'interféron alfa-2b péguylé.

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines : Il importe de dire aux patients que le traitement par PEGETRON rend fatigués, somnolents ou confus d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Fonction ophtalmologique

Altérations oculaires : Comme c'est le cas avec les autres interférons alpha, des troubles oculaires, notamment des rétinopathies (y compris l'œdème maculaire), des hémorragies rétiniennes, l'obstruction de l'artère ou de la veine de la rétine, un décollement séreux rétinien, des exsudats rétiniens blancs, l'altération de l'acuité visuelle ou du champ visuel, la névrite optique et l'œdème papillaire, ont été observés, bien que rarement, à la suite d'un traitement par l'interféron alfa-2b péguylé (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ces événements ont été signalés après plusieurs mois de traitement, mais également après des périodes de traitement plus courtes. Tout patient devrait subir un examen des yeux au début du traitement. Il faut procéder sans tarder à un examen approfondi des yeux de tout patient qui se plaint de symptômes oculaires, y compris d'une altération de son acuité visuelle ou de son champ visuel, pendant le

traitement par PEGETRON. Comme ces troubles peuvent découler d'autres problèmes de santé, la réalisation périodique d'un examen des yeux pendant le traitement par PEGETRON est recommandée chez tout patient atteint d'une affection pouvant être associée à une rétinopathie, comme le diabète ou l'hypertension artérielle. On doit envisager de mettre fin au traitement par PEGETRON dans les cas d'apparition ou d'aggravation de troubles ophtalmiques.

Fonction rénale

Fonction rénale : Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale de tous les patients avant l'instauration du traitement par PEGETRON et de les surveiller étroitement pendant toute la durée du traitement (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des augmentations du taux sérique de créatinine ont été observées chez des patients présentant une insuffisance rénale et traités par des interférons, y compris PEGETRON. Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, il faut surveiller attentivement l'apparition de signes et de symptômes d'effets toxiques du traitement, entre autres des augmentations du taux de créatinine sérique. Il faudrait, dans ces cas, réduire la dose hebdomadaire d'interféron alfa-2b péguylé si cela est indiqué sur le plan médical (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal et(ou) ceux qui sont âgés de plus de 50 ans doivent être surveillés plus attentivement, au niveau de l'apparition d'une anémie. PEGETRON ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min), car l'élimination de l'interféron alfa-2b péguylé est ralentie en présence d'une atteinte rénale importante (voir les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **CONTRE-INDICATIONS**). Si le taux de créatinine sérique s'élève à plus de 2 mg/dL, il faut interrompre le traitement par PEGETRON.

On a évalué la pharmacocinétique de la ribavirine chez un petit nombre de sujets présentant divers degrés d'atteinte rénale (n = 6 par groupe), à la suite de l'administration, par voie orale, d'une dose unique (400 mg) de ribavirine. On a observé une hausse à la fois de la C_{max} et de l'ASC_t de la ribavirine qui semblait proportionnelle au degré de dysfonctionnement rénal. La petite taille des échantillons étudiés ne permet pas de faire des recommandations posologiques valables et on ne peut donc pas recommander l'usage de PEGETRON en présence d'un dysfonctionnement rénal modéré ou grave.

Fonction respiratoire

Altération de la fonction pulmonaire : Comme avec les autres interférons alpha, on a observé, en de rares occasions, des cas d'infiltrats pulmonaires, de pneumopathie inflammatoire, d'hypertension pulmonaire ou de pneumonie, entraînant parfois le décès, chez des patients traités par l'interféron alfa-2b péguylé. On doit effectuer une radiographie thoracique chez tout patient qui souffre de fièvre, de toux, de dyspnée ou d'autres symptômes d'ordre respiratoire. Si les résultats de cet examen révèlent la présence d'infiltrats pulmonaires ou mettent en évidence une altération de la fonction pulmonaire, on doit placer le patient sous étroite surveillance et, si nécessaire, interrompre le traitement par PEGETRON. L'interruption rapide du traitement alliée à une corticothérapie semble faire céder ces événements indésirables (ÉI) de nature pulmonaire. De plus, ces derniers ont été signalés plus fréquemment dans les cas où du *shosaikoto* (aussi connu sous le nom de *Xiao Chai Hu Tang*), un remède chinois à base d'herbes, et l'interféron

alpha étaient administrés de façon concomitante. PEGETRON ne devrait pas être administré à des personnes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Fonction sexuelle/reproduction

Répercussions sur la fertilité : Aucun essai toxicologique visant à déterminer l'effet de l'interféron alfa-2b péguylé associé à la ribavirine sur la capacité de reproduction n'a été réalisé. Cependant, les données fournies ci-dessous concernant l'emploi de ces agents en monothérapie indiquent qu'ils ont tous deux des effets néfastes sur la reproduction. Il faut donc présumer que les effets de chacun des deux agents seront également exercés par leur association.

Les interférons, y compris l'interféron alfa-2b péguylé, peuvent avoir un effet néfaste sur la fertilité. On a observé des anomalies du cycle menstruel dans des études sur l'emploi d'interféron chez des primates non humains. Des diminutions des concentrations sériques d'estradiol et de progestérone ont aussi été signalées chez des femmes traitées par l'interféron leucocytaire humain. Les effets de l'interféron sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés. Un effet possible sur la fertilité masculine est donc également à considérer. On a évalué la génotoxicité et le pouvoir clastogène de l'interféron alfa-2b péguylé dans le cadre d'essais sur bactéries (test d'Ames) et cellules de mammifères (leucocytes humains du sang périphérique); les résultats de ces deux essais se sont révélés négatifs.

On doit être prudent en administrant PEGETRON à des hommes fertiles. Des études réalisées chez la souris en vue d'évaluer l'évolution et la réversibilité de la dégénérescence testiculaire causée par la ribavirine administrée durant 3 ou 6 mois à des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (correspondant à des doses de 1,25 à 12,5 mg/kg/jour chez l'humain, après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un adulte de 60 kg, soit de 0,2 à 0,8 fois la dose maximale quotidienne chez l'humain) ont révélé des anomalies spermatiques. Cette toxicité testiculaire causée par la ribavirine avait pour ainsi dire disparu totalement après un ou deux cycles de spermatogenèse à la suite de l'arrêt du traitement.

Peau

Maladie psoriasique et sarcoïdose : Comme on a associé des cas d'exacerbation de maladie psoriasique et de sarcoïdose au traitement par les interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé, on ne recommande l'emploi de PEGETRON chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si les avantages escomptés du traitement l'emportent sur les risques possibles qu'il comporte.

Populations particulières

Femmes enceintes (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**) : PEGETRON ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. L'interféron alfa-2b a eu des effets abortifs chez *Macaca mulatta* (singes rhésus) aux doses de 15 et de 30 x 10⁶ UI/kg (soit l'équivalent de doses de 5 et de 10 x 10⁶ UI/kg après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un humain de 60 kg). Il est fort probable que l'interféron alfa-2b péguylé exerce les mêmes effets. Il est connu que des doses élevées d'autres formes d'interférons alpha et bêta ont des effets anovulatoires et abortifs chez le singe rhésus.

On a découvert que la ribavirine avait des effets tératogènes ou embryocides importants chez toutes les espèces animales pour lesquelles on avait effectué des études rigoureuses à ce chapitre. Ces effets sont survenus à la suite de l'administration de doses aussi faibles qu'un vingtième de la dose recommandée chez l'humain. On a noté des malformations du crâne, du palais, des yeux, des mâchoires, des membres, du squelette et de l'appareil digestif. La fréquence et la gravité des effets tératogènes étaient proportionnelles à la dose de ribavirine administrée. On a constaté une baisse du taux de survie des fœtus et de la progéniture. Les études classiques sur l'embryotoxicité et la tératogénèse effectuées chez le lapin et le rat ont montré que les doses dénuées de tels effets étaient nettement inférieures à la dose clinique suggérée (0,3 mg/kg/jour pour le rat et le lapin, soit environ 0,06 fois la dose quotidienne de ribavirine recommandée chez l'humain). On n'a observé aucun effet toxique chez la mère ou sa progéniture au cours d'une étude de toxicité périnatale et postnatale pendant laquelle on a administré à des rats, par voie orale, une dose de ribavirine allant jusqu'à 1 mg/kg/jour (ce qui correspond à une dose de 0,17 mg/kg chez l'humain, après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un adulte de 60 kg, soit environ 0,01 fois la dose maximale quotidienne de ribavirine recommandée chez l'humain).

Traitement et post-traitement : Risque potentiel pour le fœtus : En raison des effets tératogènes possibles des capsules PEGETRON (ribavirine) chez l'humain, on recommande aux patients masculins de prendre les mesures nécessaires pour éviter tout risque de grossesse chez leurs partenaires de sexe féminin durant le traitement par PEGETRON et durant les six mois qui suivent la fin du traitement (soit une période correspondant à 15 fois la demi-vie d'élimination de la ribavirine). On sait que la ribavirine s'accumule dans les espaces intracellulaires et qu'elle est éliminée très lentement de l'organisme. Dans le cadre d'études chez les animaux, la ribavirine a entraîné des modifications spermatiques à des doses inférieures à la dose clinique. On ne sait pas dans quelle mesure la ribavirine présente dans les spermatozoïdes risque d'avoir les effets tératogènes qu'on lui connaît au moment de la fécondation de l'ovule. A l'issue d'un essai de létalité dominante réalisé chez le rat, on a conclu que celle-ci n'était pas provoquée par la ribavirine administrée à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg durant 5 jours (ce qui correspond à des doses situées entre 7,14 et 28,6 mg/kg chez l'humain, après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un adulte de 60 kg, soit environ 1,7 fois la dose maximale quotidienne recommandée de ribavirine chez l'humain).

Les femmes qui peuvent procréer et leurs partenaires masculins ne doivent pas recevoir de traitement par PEGETRON à moins d'utiliser une méthode de contraception efficace (deux moyens contraceptifs fiables, un pour chaque partenaire) pendant toute la durée du traitement. Par ailleurs, la demi-vie ($t_{1/2}$) de la ribavirine étant de 12 jours après l'administration de doses répétées, cette contraception doit être maintenue durant les 6 mois qui suivent la fin du traitement.

Les hommes traités par PEGETRON et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une méthode de contraception efficace (deux moyens contraceptifs fiables, un pour chaque partenaire) durant tout le traitement et aussi durant les 6 mois qui suivent la fin du traitement (soit durant une période correspondant à 15 fois la demi-vie d'élimination de la ribavirine).

Si une grossesse survient pendant le traitement ou les 6 mois qui suivent la fin du traitement, la patiente ou la partenaire du patient doit être informée des effets tératogènes importants des capsules PEGETRON (ribavirine) chez le fœtus. De plus, les médecins doivent signaler de telles grossesses au Service d'information médicale de Merck Canada Inc. en téléphonant au 1 800 463-5442.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si l'interféron alfa-2b, l'interféron alfa-2b péguylé ou la ribavirine sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné le risque de réactions défavorables graves que pourrait provoquer PEGETRON chez les nourrissons, les femmes qui allaitent doivent cesser de le faire avant d'entreprendre un traitement par PEGETRON.

Pédiatrie : (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de PEGETRON dans cette population n'ont pas été évaluées (voir la section **INDICATION ET USAGE CLINIQUE**). L'emploi de PEGETRON est donc déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Co-infection par le VHC et le VIH ou le VHB : L'efficacité et l'innocuité du traitement par PEGETRON n'ont pas été établies chez les patients atteints d'hépatite C et infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Transplantation : L'efficacité et l'innocuité du traitement par PEGETRON n'ont pas été établies chez les patients ayant subi une transplantation du foie ou d'un autre organe. Des données préliminaires révèlent que les traitements par un interféron alpha peuvent être associés à une augmentation du taux de rejet du greffon chez les greffés du rein. Des cas de rejet du greffon ont également été signalés chez des patients greffés du foie, mais on n'a pu établir de lien de cause à effet entre ce phénomène et le traitement par un interféron alpha.

Surveillance et analyses de laboratoire

La réalisation des analyses sanguines courantes, d'un bilan biochimique et d'épreuves fonctionnelles thyroïdiennes est obligatoire chez tout patient avant la mise en route du traitement par PEGETRON. Pour ce faire, on peut se guider sur les valeurs préthérapeutiques acceptables suivantes :

- hémoglobine : ≥ 12 g/dL (femmes); ≥ 13 g/dL (hommes)
- plaquettes : $\geq 100 \times 10^9/L$
- neutrophiles : $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- TSH : dans les limites de la normale

Ces épreuves devront être répétées 2 et 4 semaines après le début du traitement, puis périodiquement selon l'état clinique du patient.

L'uricémie pourrait augmenter en raison d'une hémolyse provoquée par les capsules PEGETRON (ribavirine); par conséquent, il faut être à l'affût de tout signe de goutte chez les patients prédisposés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des effets indésirables potentiellement graves associés à PEGETRON ont été signalés dans le cadre d'études cliniques contrôlées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements d'innocuité généraux**).

Les effets indésirables le plus souvent ($\geq 25\%$) signalés avec PEGETRON étaient la fatigue, la fièvre, les céphalées, les rigors, la myalgie, l'insomnie, l'inflammation au point d'injection, les réactions au point d'injection, les symptômes pseudo-grippaux, la perte de poids, l'anorexie, les nausées, l'arthralgie, la myalgie, la dépression, l'irritabilité, la dyspnée, l'alopécie, le prurit, l'anémie et la neutropénie. Les effets indésirables le plus souvent signalés étaient surtout d'intensité légère à modérée et pouvaient être pris en charge sans avoir à ajuster la dose du médicament ou à cesser le traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux 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 se révèlent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité de PEGETRON a été évaluée au cours de deux études cliniques contrôlées ayant réuni plus de 3 500 patients adultes infectés par le VHC et n'ayant jamais été traités auparavant à qui on a administré de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b péguylé durant une période maximale de 48 semaines. En outre, l'innocuité de PEGETRON a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé mené chez plus de 2 200 adultes infectés par le VHC qui avaient déjà connu l'échec d'un traitement associatif composé d'interféron alpha et de ribavirine et qui, par la suite, ont été traités à l'interféron alfa-2b péguylé durant une période maximale de 48 semaines.

Étude 1 : Ribavirine plus interféron alfa-2b péguylé vs ribavirine plus interféron alfa-2b chez des patients n'ayant jamais été traités auparavant

Une étude à répartition aléatoire sur PEGETRON a comparé un traitement au moyen de deux schémas posologiques d'interféron alfa-2b péguylé et de ribavirine [interféron alfa-2b péguylé à 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie sous-cutanée une fois par semaine / capsules de ribavirine à 800 mg par voie orale par jour (en doses fractionnées); interféron alfa-2b péguylé à 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant quatre semaines, puis à 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 44 semaines / ribavirine à 1 000/1 200 mg par voie orale par jour (en doses fractionnées)] avec un traitement par INTRON A^{MD} (interféron alfa-2b) [3 MUI par voie sous-cutanée trois fois par semaine / ribavirine à 1 000/1 200 mg par voie orale par jour (en doses fractionnées)] chez 1 530 adultes. Les patients n'ayant jamais reçu d'interféron ont été traités pendant 48 semaines et suivis pendant 24 semaines après le traitement.

Les ÉI le plus fréquemment observés qui se sont produits chez $\geq 10\%$ des patients sont indiqués dans le tableau ci-après et sont classés en fonction des groupes de traitement.

Tableau 1 - Événements indésirables signalés dans le cadre de l'étude 1 (10 % des patients, dans l'un ou l'autre groupe de traitement)

	% de patients			
	PEGETRON			interféron alfa-2b + ribavirine
	PEG2b 1,5/R		PEG2b 0,5/R n = 514	I/R n = 505
	800 mg n = 511	> 10,6 mg/kg n = 188		
Point d'injection				
Inflammation	25	20	27	18
Réaction	58	54	59	36
Système nerveux autonome				
Sécheresse de la bouche	12	11	8	8
Transpiration profuse	11	7	9	7
Organisme entier				
Asthénie	18	28	16	18
Fatigue	64	56	62	60
Fièvre	46	41	44	33
Céphalées	62	59	58	58
Symptômes pseudo-grippaux	24	21	27	23
Frissons	48	43	45	41
Douleur au QSD ¹	12	10	7	6
Perte de poids	29	30	17	20
Système nerveux central				
Étourdissements	21	18	19	17
Appareil digestif				
Douleur abdominale	13	15	12	13
Anorexie	32	35	29	27
Diarrhée	22	22	16	17
Nausées	43	43	36	33
Vomissements	14	16	14	12
Appareil locomoteur				
Arthralgie	34	32	34	28
Douleur musculo-squelettique	21	19	17	19
Myalgie	56	51	48	50
Troubles psychiatriques				
Anxiété	15	16	15	15
Difficulté de concentration	17	19	16	21
Dépression	31	34	29	34
Labilité émotionnelle	11	11	11	10
Insomnie	40	38	40	41
Irritabilité	35	32	34	34
Mécanismes de résistance				
Infection virale	12	15	10	12
Appareil respiratoire				
Toux	17	19	15	13
Dyspnée	26	27	23	24
Pharyngite	12	16	11	13
Rhinite	8	10	8	6
Peau et annexes				
Alopécie	36	45	29	32
Prurit	29	28	26	28
Éruptions cutanées	24	23	22	23
Sécheresse de la peau	24	26	18	23

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

R = ribavirine

I = interféron alfa-2b

1 : Quadrant supérieur droit

Les événements indésirables signalés chez 5 à 10 % des patients appartenant au groupe qui recevait la dose recommandée de PEGETRON ont été les suivants : douleur thoracique, douleur au quadrant supérieur droit, paresthésie, hypothyroïdie, constipation, dyspepsie, tachycardie, agitation, nervosité, ménorragie, troubles menstruels, toux sèche, rhinite, dysgueusie et vision brouillée.

Les événements indésirables signalés chez 2 à 5 % des patients appartenant au groupe qui recevait la dose recommandée de PEGETRON ont été les suivants : douleur au point d'injection, bouffées vasomotrices, hypotension, troubles des glandes lacrymales, érythème, malaises, hypertension, syncope, confusion, hyperesthésie, hypoesthésie, hypertonie, diminution de la libido, tremblements, vertiges, hyperthyroïdie, flatulences, saignements gingivaux, glossite, selles molles, stomatite, gingivite ulcéronécrotique aiguë, déficience ou perte auditive, acouphènes, palpitations, soif, thrombocytopénie, comportement agressif, somnolence, herpès, infection fongique, aménorrhée, prostatite, otite moyenne, bronchite, congestion nasale, troubles respiratoires, rhinorrhée, sinusite, eczéma, texture anormale des cheveux, réactions de photosensibilité, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, migraines, conjonctivite, neutropénie, troubles thyroïdiens, douleurs oculaires, apathie et adénopathie.

Étude 2 (IDEAL) : Ribavirine plus interféron alfa-2b péguylé vs ribavirine plus interféron alfa-2a péguylé chez des patients n'ayant jamais été traités auparavant

Cette étude sur PEGETRON menée chez 3 070 adultes a comparé deux doses d'interféron alfa-2b péguylé (1,5 µg/kg/semaine et 1,0 µg/kg/semaine) en concomitance avec de la ribavirine (800 à 1 400 mg/jour) et comprenait un troisième groupe de traitement dans lequel les patients recevaient l'association interféron alfa-2a péguylé (180 µg/semaine) et ribavirine (1 000 à 1 200 mg/jour).

Tableau 2 - Effets indésirables signalés dans le cadre de l'étude 2 et survenant chez ≥ 1 % des patients de chaque groupe PEG 2b

Classification SOC/Effets indésirables	Nombre (%) de patients		
	PEG2b 1,5/R n = 1 019	PEG2b 1,0/R n = 1 016	PEG2a/R n = 1 035
Troubles du sang et du système lymphatique	499 (49)	413 (41)	540 (52)
Anémie	343 (34)	293 (29)	348 (34)
Neutropénie	263 (26)	188 (19)	325 (31)
Leucopénie	95 (9)	69 (7)	106 (10)
Thrombocytopénie	28 (3)	23 (2)	66 (6)
Anémie hémolytique	16 (2)	8 (< 1)	3 (< 1)
Troubles cardiaques	23 (2)	34 (3)	29 (3)
Palpitations	9 (< 1)	23 (2)	16 (2)
Troubles auditifs et labyrinthiques	46 (5)	46 (5)	43 (4)
Acouphène	19 (2)	13 (1)	9 (< 1)
Troubles endocriniens	61 (6)	55 (5)	61 (6)
Hypothyroïdie	54 (5)	38 (4)	46 (4)
Hyperthyroïdie	13 (1)	22 (2)	21 (2)
Troubles oculaires	133 (13)	113 (11)	146 (14)
Vision brouillée	38 (4)	54 (5)	64 (6)
Sécheresse des yeux	30 (3)	17 (2)	35 (3)
Douleurs aux yeux	11 (1)	5 (< 1)	13 (1)
Photophobie	14 (1)	7 (< 1)	5 (< 1)
Exsudation rétinienne	12 (1)	4 (< 1)	8 (< 1)
Troubles de la vision	11 (1)	9 (< 1)	12 (1)
Troubles gastro-intestinaux	630 (62)	583 (57)	577 (56)
Nausées	412 (40)	357 (35)	351 (34)
Diarrhée	154 (15)	162 (16)	147 (14)
Vomissements	121 (12)	100 (10)	87 (8)
Constipation	51 (5)	59 (6)	51 (5)
Sécheresse de la bouche	53 (5)	50 (5)	45 (4)
Douleur abdominale	38 (4)	31 (3)	37 (4)
Dyspepsie	45 (4)	42 (4)	55 (5)
Douleur abdominale supérieure	32 (3)	32 (3)	36 (3)
Stomatite	28 (3)	33 (3)	25 (2)
Reflux gastro-œsophagien	23 (2)	25 (2)	33 (3)
Ulcération buccale	17 (2)	21 (2)	21 (2)
Distention abdominale	13 (1)	11 (1)	15 (1)
Stomatite aphteuse	12 (1)	10 (1)	12 (1)
Malaises abdominaux	6 (< 1)	10 (1)	3 (< 1)
Chéilite	14 (1)	6 (< 1)	5 (< 1)
Glossodynie	14 (1)	14 (1)	11 (1)
Malaises gastriques	15 (1)	14 (1)	12 (1)
Flatulences	8 (< 1)	10 (1)	5 (< 1)
Saignements gingivaux	10 (1)	6 (< 1)	3 (< 1)
Troubles généraux et au point d'administration	917 (90)	933 (92)	892 (86)
Fatigue	663 (65)	665 (65)	649 (63)
Frissons	397 (39)	362 (36)	241 (23)
Pyrexie	352 (35)	323 (32)	219 (21)
Irritabilité	251 (25)	259 (25)	262 (25)
Affection pseudo-grippale	164 (16)	152 (15)	157 (15)
Érythème au point d'injection	166 (16)	178 (18)	123 (12)
Douleur	120 (12)	133 (13)	90 (9)
Réaction au point d'injection	101 (10)	112 (11)	57 (6)
Asthénie	50 (5)	43 (4)	41 (4)
Douleur thoracique	39 (4)	31 (3)	27 (3)
Éruption cutanée au point d'injection	41 (4)	38 (4)	20 (2)
Prurit au point d'injection	29 (3)	19 (2)	13 (1)
Malaises à la poitrine	16 (2)	22 (2)	12 (1)

Classification SOC/Effets indésirables	Nombre (%) de patients		
	PEG2b 1,5/R n = 1 019	PEG2b 1,0/R n = 1 016	PEG2a/R n = 1 035
Sensation anormale	19 (2)	10 (1)	12 (1)
Malaise	21 (2)	18 (2)	20 (2)
Irritation au point d'injection	12 (1)	10 (1)	7 (< 1)
Douleur au point d'injection	12 (1)	13 (1)	8 (< 1)
Œdème périphérique	5 (< 1)	11 (1)	11 (1)
Intolérance aux variations de température	6 (< 1)	10 (1)	3 (< 1)
Infections et infestations	162 (16)	152 (15)	197 (19)
Sinusite	30 (3)	11 (1)	27 (3)
Grippe	20 (2)	19 (2)	14 (1)
Bronchite	14 (1)	11 (1)	21 (2)
Cellulite	7 (< 1)	10 (1)	9 (< 1)
Herpès buccal	14 (1)	20 (2)	19 (2)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (< 1)	19 (2)	19 (2)
Évaluations en laboratoire	225 (22)	183 (18)	189 (18)
Perte de poids	135 (13)	100 (10)	100 (10)
Baisse du taux d'hémoglobine	21 (2)	19 (2)	21 (2)
Augmentation du taux sanguin d'amylase	7 (< 1)	12 (1)	5 (< 1)
Augmentation du taux sanguin de thyroestimuline	12 (1)	13 (1)	11 (1)
Baisse du taux de neutrophiles	13 (1)	7 (< 1)	13 (1)
Baisse du taux de plaquettes	12 (1)	9 (< 1)	15 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	340 (33)	284 (28)	252 (24)
Baisse de l'appétit	182 (18)	156 (15)	141 (14)
Anorexie	121 (12)	95 (9)	75 (7)
Hyperuricémie	14 (1)	17 (2)	17 (2)
Déshydratation	11 (1)	6 (< 1)	7 (< 1)
Douleurs musculo-squelettiques	473 (46)	505 (50)	467 (45)
Myalgie	271 (27)	264 (26)	226 (22)
Arthralgie	218 (21)	219 (22)	228 (22)
Dorsalgie	59 (6)	65 (6)	72 (7)
Spasmes musculaires	46 (5)	39 (4)	54 (5)
Douleur aux extrémités	35 (3)	40 (4)	39 (4)
Douleur au cou	9 (< 1)	10 (1)	10 (1)
Douleur musculo-squelettique	8 (< 1)	10 (1)	15 (1)
Troubles du système nerveux	664 (65)	626 (62)	601 (58)
Céphalées	501 (49)	474 (47)	426 (41)
Étourdissements	155 (15)	139 (14)	136 (13)
Dysgueusie	79 (8)	69 (7)	66 (6)
Troubles d'attention	71 (7)	51 (5)	71 (7)
Hypo-esthésie	28 (3)	25 (2)	26 (3)
Perte de mémoire	27 (3)	37 (4)	33 (3)
Amnésie	16 (2)	29 (3)	18 (2)
Hyperesthésie	17 (2)	10 (1)	3 (< 1)
Migraine	17 (2)	15 (1)	13 (1)
Paresthésie	25 (2)	24 (2)	17 (2)
Céphalée d'origine sinusale	17 (2)	6 (< 1)	5 (< 1)
Tremblements	20 (2)	21 (2)	10 (1)
Sommeil de mauvaise qualité	9 (< 1)	14 (1)	12 (1)
Syncope	14 (1)	12 (1)	12 (1)
Somnolence	8 (< 1)	11 (1)	7 (< 1)
Léthargie	5 (< 1)	10 (1)	5 (< 1)
Troubles psychiatriques	588 (58)	561 (55)	587 (57)
Insomnie	384 (38)	377 (37)	417 (40)
Dépression	254 (25)	192 (19)	209 (20)
Anxiété	107 (11)	111 (11)	105 (10)
Labilité émotionnelle	31 (3)	23 (2)	21 (2)
Agitation	17 (2)	15 (1)	16 (2)

Classification SOC/Effets indésirables	Nombre (%) de patients		
	PEG2b 1,5/R n = 1 019	PEG2b 1,0/R n = 1 016	PEG2a/R n = 1 035
Colère	25 (2)	20 (2)	10 (1)
Pleurs	16 (2)	12 (1)	4 (< 1)
Baisse de la libido	24 (2)	11 (1)	13 (1)
Sauts d'humeur	18 (2)	19 (2)	16 (2)
Agitation	14 (1)	16 (2)	6 (< 1)
Confusion	10 (1)	8 (< 1)	5 (< 1)
Altération de l'humeur	9 (< 1)	12 (1)	11 (1)
Nervosité	6 (< 1)	10 (1)	8 (< 1)
Troubles rénaux et urinaires	34 (3)	32 (3)	24 (2)
Pollakiurie	14 (1)	15 (1)	10 (1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	38 (4)	38 (4)	50 (5)
Dysfonction érectile	13 (1)	15 (1)	18 (2)
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	383 (38)	391 (38)	411 (40)
Dyspnée	170 (17)	160 (16)	165 (16)
Toux	139 (14)	155 (15)	172 (17)
Dyspnée d'effort	55 (5)	54 (5)	72 (7)
Douleur pharyngolaryngée	32 (3)	39 (4)	37 (4)
Congestion des voies respiratoires	26 (3)	18 (2)	17 (2)
Épistaxis	21 (2)	24 (2)	29 (3)
Congestion nasale	18 (2)	20 (2)	28 (3)
Toux productive	23 (2)	7 (< 1)	8 (< 1)
Congestion des sinus	23 (2)	24 (2)	30 (3)
Augmentation des sécrétions des voies respiratoires supérieures	13 (1)	6 (< 1)	5 (< 1)
Sécheresse des voies nasales	10 (1)	8 (< 1)	8 (< 1)
Écoulement post-nasal	11 (1)	12 (1)	5 (< 1)
Rhinorrhée	7 (< 1)	10 (1)	9 (< 1)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	592 (58)	547 (54)	617 (60)
Alopécie	232 (23)	205 (20)	176 (17)
Éruption cutanée	212 (21)	205 (20)	274 (26)
Prurit	156 (15)	133 (13)	173 (17)
Sécheresse de la peau	117 (11)	110 (11)	128 (12)
Éruption cutanée généralisée	42 (4)	25 (2)	36 (3)
Éruption pruritique	38 (4)	27 (3)	38 (4)
Hyperhidrose	30 (3)	31 (3)	33 (3)
Dermatite	23 (2)	16 (2)	20 (2)
Érythème	16 (2)	17 (2)	9 (< 1)
Prurit généralisé	25 (2)	20 (2)	24 (2)
Eczéma	14 (1)	10 (1)	4 (< 1)
Sueurs nocturnes	13 (1)	21 (2)	16 (2)
Psoriasis	9 (< 1)	11 (1)	13 (1)
Éruption érythémateuse	12 (1)	5 (< 1)	13 (1)
Éruption papuleuse	12 (1)	6 (< 1)	16 (2)
Exfoliation de la peau	3 (< 1)	10 (1)	7 (< 1)
Troubles vasculaires	45 (4)	47 (5)	47 (5)
Bouffées de chaleur	19 (2)	12 (1)	17 (2)
Hypertension	12 (1)	18 (2)	18 (2)

SOC = classement selon le système, l'appareil ou l'organe, de l'anglais *System Organ Class*

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

R = ribavirine

PEG2a = interféron alfa-2a péguylé

Essai 3 (EPIC) : Reprise du traitement chez des patients qui avaient déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement)

Dans le cadre d'un essai à un seul volet, des patients adultes atteints de formes modérée à grave de fibrose et qui avaient déjà connu l'échec d'un traitement associatif composé d'interféron alpha (péguylé ou non péguylé) et de ribavirine, y compris des patients qui n'avaient pas répondu au traitement et des cas de rechute, ont repris le traitement à l'interféron alfa-2b péguylé à raison de 1,5 µg/kg administré par voie sous-cutanée une fois par semaine en association avec une dose de ribavirine ajustée en fonction du poids (800 à 1 400 mg/jour, par voie orale). Les patients qui n'avaient pas répondu au traitement (n = 1 401) étaient définis comme étant des patients séropositifs à l'égard de l'ARN du VHC à l'issue d'un traitement d'une durée minimale de 12 semaines. Les cas de rechute (n = 647) étaient définis comme étant des patients séronégatifs à l'égard de l'ARN du VHC à l'issue d'un traitement d'une durée minimale de 12 semaines, mais qui avaient subi une rechute après le suivi post-traitement.

Au total, 2 312 patients étaient admissibles à l'analyse d'innocuité, alors que 2 293 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. En outre, 943 patients (41 %) ont mené le traitement associatif à terme et ont donc été traités durant 48 semaines. En tout, 1 061 cas (46 %) ont été classés parmi les échecs de traitement virologique après 12 semaines. Ces patients ont été retirés de l'essai avant la semaine 18, après quoi ils étaient admissibles à participer à d'autres études. Finalement, 308 patients (13 %) ont été retirés de l'essai pour d'autres raisons.

Tableau 3 - Effets indésirables signalés dans le cadre de l'essai 3 et survenant chez ≥ 1 % des patients

Classification SOC/Effets indésirables	Nombre (%) de patients*
	PEG2b 1,5/R n = 2 312
Troubles du sang et du système lymphatique	738 (32)
Neutropénie	459 (20)
Anémie	368 (16)
Leucopénie	239 (10)
Thrombocytopénie	127 (7)
Lymphopénie	25 (1)
Troubles auditifs et labyrinthiques	90 (4)
Vertige	46 (2)
Troubles endocriniens	54 (2)
Hypothyroïdie	46 (2)
Troubles oculaires	172 (7)
Sécheresse des yeux	44 (2)
Vision brouillée	40 (2)
Troubles gastro-intestinaux	1 097 (47)
Nausées	560 (24)
Diarrhée	281 (12)
Vomissements	178 (8)
Sécheresse de la bouche	132 (6)
Douleur abdominale supérieure	114 (5)
Dyspepsie	95 (4)
Constipation	58 (3)
Stomatite	33 (1)
Stomatite aphteuse	28 (1)
Reflux gastro-œsophagien	27 (1)
Gastrite	24 (1)
Ulcération buccale	24 (1)
Troubles généraux et au point d'administration	1 972 (85)

Classification SOC/Effets indésirables	Nombre (%) de patients*
	PEG2b 1,5/R n = 2 312
Pyrexie	887 (38)
Fatigue	747 (32)
Frissons	505 (22)
Asthénie	492 (21)
Affection pseudo-grippale	491 (21)
Irritabilité	394 (17)
Érythème au point d'injection	236 (10)
Réaction au point d'injection	120 (5)
Malaise	92 (4)
Douleur	85 (4)
Douleur thoracique	44 (2)
Prurit au point d'injection	29 (1)
Irritation au point d'injection	28 (1)
Éruption cutanée au point d'injection	25 (1)
Troubles hépatobiliaires	63 (3)
Hyperbilirubinémie	42 (2)
Infections et infestations	311 (13)
Herpès buccal	50 (2)
Grippe	39 (2)
Nasopharyngite	25 (1)
Évaluations en laboratoire	366 (16)
Perte de poids	151 (7)
Baisse du taux d'hémoglobine	82 (4)
Baisse du taux de neutrophiles	59 (3)
Baisse du taux de plaquettes	45 (2)
Baisse du taux de leucocytes	42 (2)
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	27 (1)
Augmentation du taux sanguin d'acide urique	23 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	561 (24)
Anorexie	284 (12)
Baisse de l'appétit	195 (8)
Hyperuricémie	37 (2)
Troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif	1 071 (46)
Myalgie	705 (30)
Arthralgie	371 (16)
Dorsalgie	109 (5)
Douleur aux extrémités	62 (3)
Spasmes musculaires	53 (2)
Douleur musculo-squelettique	36 (2)
Douleur osseuse	28 (1)
Troubles du système nerveux	1 167 (50)
Céphalées	907 (39)
Étourdissements	223 (10)
Troubles d'attention	109 (5)
Léthargie	73 (3)
Dysgueusie	68 (3)
Perte de mémoire	38 (2)
Paresthésie	35 (2)
Tremblements	31 (1)
Hypo-esthésie	24 (1)
Troubles psychiatriques	924 (40)
Insomnie	487 (21)
Dépression	272 (12)
Anxiété	182 (8)
Trouble du sommeil	56 (2)
Humeur dépressive	34 (1)

Classification SOC/Effets indésirables	Nombre (%) de patients*
	PEG2b 1,5/R n = 2 312
Labilité émotionnelle	33 (1)
Baisse de la libido	33 (1)
Altération de l'humeur	33 (1)
Sauts d'humeur	33 (1)
Agressivité	29 (1)
Nervosité	23 (1)
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	699 (30)
Toux	325 (14)
Dyspnée	238 (10)
Dyspnée d'effort	81 (4)
Épistaxis	57 (2)
Douleur pharyngolaryngée	57 (2)
Congestion nasale	31 (1)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	1 012 (44)
Alopécie	388 (17)
Prurit	338 (15)
Éruption cutanée	213 (9)
Sécheresse de la peau	192 (8)
Érythème	73 (3)
Hyperhidrose	56 (2)
Eczéma	36 (2)
Troubles vasculaires	73 (3)
Hypertension	29 (1)

SOC = classement selon le système, l'appareil ou l'organe, de l'anglais *System Organ Class*

* : Comprend toutes les cotes METAVIR (F1-F4) et les cotes METAVIR manquantes

PEG2b = interféron alfa-2b pégyulé

R = ribavirine

Une tendance vers l'augmentation de l'incidence de la diarrhée, de la sécheresse de la bouche, de l'érythème au point d'injection, de l'anxiété et de la dyspnée d'effort a été associée à l'augmentation de la dose de ribavirine. Les événements indésirables suivants étaient plus courants (différence $\geq 5\%$) parmi les sujets recevant 1 400 mg de ribavirine, comparativement aux sujets qui recevaient des doses inférieures : thrombocytopénie, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du nombre de neutrophiles, nausée, vomissements, frissons, fatigue, irritabilité, douleur, céphalée et dyspnée. Une tendance vers l'augmentation du nombre d'événements indésirables graves et de la fréquence de l'abandon du traitement en raison des événements indésirables est associée à l'augmentation de la dose de ribavirine. Les ajustements posologiques en raison d'événements indésirables étaient plus courants parmi les sujets du groupe recevant 1 400 mg/jour.

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) observés au cours des essais cliniques (essai IDEAL et essai EPIC)

Certains effets indésirables du médicament n'ont été signalés que dans le cadre d'un essai. Certains effets indésirables du médicament, dont l'incidence était $\geq 1\%$ dans le cadre de l'essai EPIC et $< 1\%$ dans le cadre de l'essai IDEAL, sont également signalés dans le tableau 3 ci-dessus.

Troubles du sang et du système lymphatique : lymphadénopathie, pancytopénie

Troubles cardiaques : tachycardie, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, péricardite

Troubles auditifs et labyrinthiques : douleurs à l'oreille, vertiges

Troubles oculaires : sensation anormale dans les yeux, irritation des yeux, rétinopathie, baisse de l'acuité visuelle

Troubles gastro-intestinaux : douleur aux gencives, hémorroïdes, douleur buccale, hémorragie rectale, maux de dents, douleur abdominale inférieure, glossite, troubles buccaux, haut-le-cœur, ulcération de la langue, colite ischémique, gingivite, pancréatite

Troubles généraux et au point d'administration : sensation de chaleur, ecchymose au point d'injection, sécheresse au point d'injection, soif, agitation, hémorragie au point d'injection, œdème facial, inflammation au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur thoracique non cardiaque, œdème

Troubles hépatobiliaires : douleur hépatique, hyperbilirubinémie

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament, sarcoïdose

Infections et infestations : candidose, nasopharyngite, candidose buccale, infection des voies urinaires, onychomycose, infection de l'oreille, sinusite, infection bactérienne incluant la sepsie, infection fongique, furoncle, herpès simplex, infection au point d'injection, infection des voies respiratoires inférieures, otite moyenne, infection des voies respiratoires, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures

Lésions, empoisonnement et complications procédurales : contusion, surdose

Évaluations en laboratoire : élévation de la tension artérielle, diminution du taux sanguin de thyrostimuline, augmentation du taux sanguin de triglycérides, augmentation du taux sanguin d'acide urique, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la glycémie, baisse de l'hématocrite, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, diminution du taux sanguin de globules blancs

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypertriglycéridémie, diabète sucré, augmentation de l'appétit, acidocétose diabétique, hypercalcémie

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs au flanc, raideur des articulations, serrement musculaire, faiblesse musculaire, douleur aux os, arthrite, polyarthrite rhumatoïde

Troubles du système nerveux : parosmie, syndrome des jambes sans repos, hypoguesie, névralgie, neuropathie, neuropathie périphérique

Troubles psychiatriques : apathie, état dépressif, idées suicidaires, tendance à pleurer, stress,

comportement anormal, rêves anormaux, psychose, agressivité, trouble bipolaire, hallucination, idées de meurtre, crises de panique, trouble du sommeil, tentative de suicide

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, réduction de la fréquence de la miction, miction impérieuse, polyurie, insuffisance rénale, urines anormales

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : ménorragie, aménorrhée, troubles menstruels, irrégularité du cycle menstruel, douleurs aux seins, prostatite, dysfonction sexuelle

Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales : dysphonie, hypersécrétion des sinus paranasaux, respiration sifflante, gorge sèche, ulcération nasale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : susceptibilité accrue aux ecchymoses, décoloration de la peau, lésions cutanées, éruptions cutanées maculaires, éruptions cutanées maculopapulaires, texture anormale des cheveux, réactions de photosensibilité, ulcération cutanée, urticaire, douleur cutanée, sarcoïdose cutanée, érythème polymorphe, lésions unguéales

Troubles vasculaires : pâleur, bouffées de chaleur, hypotension, vasculite, thrombose veineuse profonde

Renseignements d'innocuité généraux

Au cours des essais cliniques, environ 1,2 % des patients ont souffert pendant le traitement par PEGETRON de troubles psychiatriques ayant menacé leur pronostic vital, tels que des idées suicidaires les ayant conduits ou non à une tentative de suicide ou au suicide, des psychoses accompagnées d'hallucinations, des troubles bipolaires et un comportement agressif, parfois envers les autres (voir la section ***MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS***).

Comme c'est le cas avec les autres interférons alpha, des troubles ophtalmiques, entre autres des rétinopathies (y compris l'œdème maculaire), des hémorragies rétiniennes, l'obstruction de la veine ou de l'artère de la rétine, des exsudats rétiniens blancs, la diminution de l'acuité visuelle ou du champ visuel, la névrite optique et l'œdème papillaire sont survenus, quoique rarement, durant le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé (voir la section ***MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS***).

Les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire, notamment l'arythmie, ont surtout semblé en corrélation avec une maladie cardiovasculaire préexistante et un traitement cardiotoxique antérieur. On a observé des cas de myocardiopathie chez des patients traités par l'interféron alfa péguylé, mais ils se manifestaient plus souvent en présence de facteurs de risque avérés de maladie cardiovasculaire. Peu de données ont été recueillies sur l'évaluation de la réversibilité de la myocardiopathie signalée lors de l'emploi de l'interféron alfa péguylé; toutefois, des cas de myocardiopathie réversible ont été constatés chez des patients traités par un interféron alpha.

Comme avec les autres interférons alpha, on a signalé de rares ou très rares cas de convulsions, de pancréatite, d'hypertriglycémie, d'arythmie, de diabète, de neuropathie périphérique, de colite (ischémique ou ulcéreuse), d'anémie aplasique, d'hypertension, d'ischémie cardiaque,

d'infarctus du myocarde, d'ischémie cérébrovasculaire, d'hémorragie cérébrovasculaire, d'encéphalopathie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), de sarcoïdose ou d'exacerbation d'une sarcoïdose, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de nécrose au point d'injection, de rhabdomyolyse, de myosite, de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale lors de l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé.

Très rarement, les interférons alpha, incluant l'interféron alfa-2b péguylé utilisé seul ou en concomitance avec la ribavirine, peuvent être associés à une aplasie pure des globules rouges.

Les interférons alpha ont été associés à des altérations du métabolisme des lipides (y compris l'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie) ainsi qu'à l'hypertension pulmonaire. Il importe de maintenir une bonne hydratation des patients au cours du traitement à l'interféron alfa-2b péguylé, une hypotension liée à une déplétion hydrique ayant été observée dans certains cas au cours du traitement à des interférons alpha. Il pourrait se révéler nécessaire de compenser les pertes liquidiennes.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques des études 1 et 2

Dans le cadre de l'étude 1, l'hémoglobine a chuté sous les 10 g/dL chez 14 % ou moins des patients traités par PEGETRON. La plupart des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombocytopénie étaient bénins (grade 1 ou 2 de l'OMS). Un certain nombre de cas de neutropénie plus grave ont été signalés parmi les patients traités par les doses recommandées de PEGETRON (grades 3 [21 %] et 4 [7 %] de l'OMS).

De plus, dans le cadre de l'étude IDEAL (étude 2), les patients recevant l'association interféron alfa-2b péguylé (1,5 µg/kg)/ribavirine ont présenté une réduction du taux d'hémoglobine à une valeur entre 8,5 et < 10 g/dL (28 %) et à une valeur < 8,5 g/dL (3 %). Une leucopénie de grade 3 et de grade 4 de l'OMS a aussi été signalée chez 7 % et 0,3 % des patients de ce groupe de traitement.

On a également noté chez certains patients traités par PEGETRON une augmentation du taux d'acide urique et de bilirubine conjuguée associée à une hémolyse. Ces taux étaient toutefois revenus aux valeurs préthérapeutiques 4 semaines après la fin du traitement. Parmi les patients traités par PEGETRON qui ont présenté des taux élevés d'acide urique dans le cadre des essais cliniques, quelques-uns seulement ont été atteints de goutte clinique, mais aucun n'a vu son traitement modifié ou interrompu pour cette raison.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Dans de très rares cas, les affections suivantes ont été signalées après la commercialisation du produit : pancréatite, convulsions, colite ulcéreuse et ischémique, rhabdomyolyse, myosite, stomatite, vertige, insuffisance rénale, nécrose au point d'injection, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, ischémie cérébrovasculaire, hémorragie cérébrovasculaire, troubles auditifs, perte auditive, ischémie cardiaque et infarctus du myocarde.

Une grande variété de troubles auto-immuns et à médiation immunitaire ont été rapportés lors de l'emploi d'interférons alpha, y compris les suivants : purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, vasculite et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

De très rares cas d'aplasie pure des globules rouges ont été signalés chez des patients recevant un traitement anti-hépatite C et un agent stimulant l'érythropoïèse. Il faut donc tenir compte de l'augmentation potentielle du risque d'aplasie pure des globules rouges et de la production d'anticorps anti-érythropoïétine lorsqu'on envisage d'utiliser un agent stimulant l'érythropoïèse pour prendre en charge l'anémie secondaire au traitement de l'hépatite C.

Des cas de réactions d'hypersensibilité aiguë, incluant l'anaphylaxie, l'urticaire et l'œdème angioneurotique, ont été signalés.

D'autres EI signalés dans le cadre du traitement à l'interféron alfa-2b péguylé seul ou en concomitance avec la ribavirine comprennent les suivants : douleurs abdominales, anxiété, état asthénique (incluant asthénie, malaise et fatigue), infection bactérienne (incluant la sepsie), douleurs thoraciques, toux, déshydratation, dyspnée, sécheresse de la peau, labilité émotionnelle, paralysie faciale, infection fongique, hypertension, hyperthyroïdie, hypotension, hypothyroïdie, irritabilité, céphalée migraineuse, palpitations, paresthésie, neuropathie périphérique, prurit, éruptions cutanées et décollement séreux rétinien.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les résultats d'épreuves *in vitro* portant sur des préparations de microsomes de cellules hépatiques d'humains et de rats semblent indiquer que le cytochrome P450 n'intervient pas dans la biotransformation de la ribavirine. En outre, la ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 et rien n'indique dans les résultats des études de toxicité qu'elle induit les enzymes hépatiques. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses sous la dépendance du cytochrome P450 est minime.

Selon les résultats d'une étude, l'administration de doses uniques d'interféron alfa-2b péguylé n'a eu aucun effet sur l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 ou de la N-acétyl transférase hépatique. Toutefois, on a signalé dans la littérature une réduction de la clairance des substrats de la CYP1A2 (par ex., la théophylline) pouvant atteindre 50 % lorsqu'ils sont administrés avec d'autres interférons alpha. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence dans les cas où la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) est employée avec des médicaments qui sont biotransformés par la CYP1A2.

Une étude portant sur l'administration de doses multiples a permis d'évaluer les substrats du cytochrome P450 chez 26 sujets atteints d'hépatite C chronique qui ont reçu l'interféron alfa-2b péguylé à raison de 1,5 µg/kg par semaine pendant 4 semaines. Aucune inhibition des isoenzymes CYP1A2, CYP3A4 ou de la N-acétyl transférase n'a été observée. L'activité des isoenzymes CYP2C8 et CYP2C9 a augmenté de 27 %, alors que celle du CYP2D6 a augmenté

de 69 %. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'interféron alfa-2b péguylé avec des médicaments biotransformés par les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9 et CYP2D6.

Au cours d'une étude de pharmacocinétique reposant sur l'administration de doses multiples, aucune interaction n'a été notée entre PEGETRON en poudre pour solution injectable (interféron alfa-2b péguylé) et PEGETRON en capsules (ribavirine).

Interactions médicament-médicament

On a montré que la ribavirine inhibe *in vitro* la phosphorylation de la zidovudine et de la stavudine, deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore toutefois la portée de ces observations sur le plan clinique. Cependant, ces observations laissent entrevoir la possibilité que l'emploi concomitant de PEGETRON en capsules (ribavirine) et de zidovudine ou de stavudine puisse mener à une augmentation du titre de VIH plasmatique. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les taux plasmatiques d'ARN du VIH des patients traités par PEGETRON en capsules (ribavirine) et l'un de ces deux agents. Advenant une hausse de ces taux, l'emploi de PEGETRON en capsules (ribavirine) et de l'INTI doit être réévalué.

L'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association avec d'autres nucléosides, s'est soldée par une acidose lactique. Du point de vue pharmacologique, la ribavirine entraîne *in vitro* une augmentation des métabolites phosphorylés des nucléosides à purine. Cet effet pourrait accroître le risque d'acidose lactique induite par les analogues des nucléosides à purine (par ex., la didanosine ou l'abacavir). L'administration concomitante de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée. Des cas de toxicité mitochondriale, en particulier l'acidose lactique et la pancréatite, parfois mortels, ont été signalés.

On ne peut écarter le risque accru d'apparition de neuropathie périphérique associé aux traitements combinant la telbivudine et un interféron alpha (standard ou péguylé) ou bêta. Ce risque peut survenir lorsque le médicament est utilisé en concomitance avec un interféron autre que l'interféron alfa-2a péguylé. L'apparition d'une neuropathie périphérique a été signalée dans le cadre d'un essai clinique de petite envergure mené chez des sujets atteints d'hépatite B et évaluant des doses de 600 mg par jour de telbivudine et de 180 microgrammes d'interféron alfa-2a péguylé, administrées une fois par semaine, par voie sous-cutanée. L'innocuité et l'efficacité de la telbivudine en concomitance avec l'interféron alfa-2b n'ont pas été établies chez les patients atteints d'hépatite B; il n'est donc pas recommandé d'administrer la telbivudine en concomitance avec des interférons alpha.

Il existe peu de données sur l'efficacité et l'innocuité de l'association de PEGETRON à un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) chez les patients infectés à la fois par le VIH et le VHC. Ces patients pourraient être plus susceptibles d'être atteints d'une acidose lactique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on associe PEGETRON à un traitement HAART chez de tels patients.

Étant donné la longue demi-vie de PEGETRON en capsules (ribavirine), toute interaction demeure possible pendant les 2 mois qui suivent la fin du traitement par PEGETRON en capsules (ribavirine) (ce qui correspond à 5 fois la demi-vie de la ribavirine).

Rien n'indique que la ribavirine interagisse avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou les inhibiteurs de protéases.

Antiacide : On a noté une diminution de la biodisponibilité de la ribavirine (600 mg) lorsque cette substance est administrée avec un antiacide renfermant de l'hydroxyde de magnésium, de l'hydroxyde d'aluminium et de la siméthicone, de même qu'une diminution de l'ASC_{0-t} de 14 %. On ne considère pas que cette interaction a une quelconque portée clinique.

Interactions médicaments-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicaments-herbes médicinales

Comme avec les autres interférons alpha, on a observé, en de rares occasions, des cas d'infiltrats pulmonaires, de pneumopathie inflammatoire ou de pneumonie, entraînant parfois le décès, chez des patients traités par l'interféron alfa-2b pégyulé. De plus, ces derniers ont été signalés plus fréquemment dans les cas où du *shosaikoto* (aussi connu sous le nom de *Xiao Chai Hu Tang*), un remède chinois à base d'herbes, et l'interféron alpha étaient administrés de façon concomitante.

Effets du médicament observés au cours d'épreuves de laboratoire

Aucune interaction de PEGETRON avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) s'administre par voie sous-cutanée à l'aide soit des seringues de plastique jetables, soit du dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD} et des aiguilles jetables fournies avec ce médicament. Les capsules PEGETRON (ribavirine) ne sont indiquées que pour l'administration par voie orale.

Le traitement par PEGETRON ne doit être entrepris que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite C.

Posologie recommandée

À la lumière des résultats des essais cliniques réalisés, la dose recommandée pour la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) est de 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée. Elle doit être administrée en association avec les capsules PEGETRON (ribavirine). La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) doit être administrée une fois par semaine. La dose de ribavirine à adjoindre à l'interféron alfa-2b pégyulé est déterminée en fonction du poids du patient. Les capsules PEGETRON (ribavirine) doivent être administrées chaque jour, par voie orale, en deux doses fractionnées (matin et soir) avec de la nourriture.

La dose recommandée chez les patients infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC) n'ayant jamais été traités auparavant est la suivante :

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : 1,5 µg/kg/semaine

Capsules PEGETRON (ribavirine) : de 800 à 1 400 mg/jour, selon le poids du patient

Tableau 4 - Recommandations posologiques pour PEGETRON chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC n'ayant jamais été traités auparavant[‡]

Poids du patient (kg)	PEG2b		Capsules de ribavirine	
	Poudre pour solution injectable Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format de la fiole ou du REDIPEN ^{MD} (µg/0,5 mL) ¹	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
< 40	1,5	50	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 80	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
81 à 105	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
> 105	1,5	*	1 400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

[‡] : La dose quotidienne des capsules de PEGETRON (ribavirine) est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

¹ : Après reconstitution conformément aux directives

* : Doit être calculé en fonction du poids corporel du patient.

La dose recommandée chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant et qui ne sont pas infectés par le génotype 1 du VHC :

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : 1,5 µg/kg/semaine

Capsules PEGETRON (ribavirine) : de 800 à 1 200 mg par jour selon le poids du patient.

Tableau 5 - Recommandations posologiques pour PEGETRON chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant et qui ne sont pas infectés par le génotype 1 du VHC[‡]

Poids du patient (kg)	PEG2b		Capsules de ribavirine	
	Poudre pour solution injectable Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format de la fiole ou du REDIPEN ^{MD} (µg/0,5 mL) ¹	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
< 40	1,5	50	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 85	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
> 85	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

[‡] : La dose quotidienne des capsules de PEGETRON (ribavirine) est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

¹ : Après reconstitution conformément aux directives

Dose recommandée pour la reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement), tous génotypes de VHC confondus

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : 1,5 µg/kg/semaine
Capsules PEGETRON (ribavirine) : 800 à 1 400 mg/jour, selon le poids du patient

Tableau 6 - Recommandations posologiques pour PEGETRON dans le cadre de la reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement), tous génotypes de VHC confondus[‡]

Poids du patient (kg)	PEG2b		Capsules de ribavirine	
	Poudre pour solution injectable Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format de la fiole ou du REDIPEN ^{MD} (µg/0,5 mL) ¹	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
< 40	1,5	50	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 85	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
86 à 105	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
> 105	1,5	*	1 400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

‡ : La dose quotidienne de capsules de PEGETRON (ribavirine) est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

1 : Après reconstitution conformément aux directives

* : Doit être calculé en fonction du poids corporel du patient

Durée du traitement

Patients n'ayant jamais été traités auparavant

On recommande que le traitement dure 48 semaines. La durée du traitement doit toutefois être adaptée à chaque patient en fonction des caractéristiques préthérapeutiques de sa maladie, ainsi que de sa réaction et de sa tolérance au traitement. Il a été montré que l'obtention d'une réponse virologique à la semaine 12 était un indicateur d'une réponse soutenue. Après 12 semaines de traitement sans réponse virologique (taux d'ARN du VHC positif et diminution de < 2 log₁₀ depuis le départ) chez un adulte infecté par le génotype 1 du VHC, il faut envisager l'arrêt du traitement. On doit vérifier si on a obtenu une réponse virologique (taux d'ARN du VHC sous les seuils de détection) au bout de 24 semaines de traitement. Si ce n'est pas le cas, on doit envisager de mettre un terme au traitement par PEGETRON, car il est peu probable qu'une telle réponse se produise après ce délai.

Jalons thérapeutiques

Analyse de futilité à la semaine 12

Si un patient adulte infecté par le génotype 1 du virus de l'hépatite C chronique ne présente pas de réponse virologique précoce (RVP), définie soit par un taux détectable d'ARN du VHC avec une réduction d'au moins 2 log₁₀ de la charge virale depuis le départ, soit par un taux indétectable d'ARN du VHC après 12 semaines de traitement à l'association interféron alfa-2b péguylé et ribavirine, il faut envisager l'arrêt du traitement.

Analyse de futilité à la semaine 24

Chez les patients adultes infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C chronique qui présentaient un taux détectable d'ARN du VHC avec une réduction d'au moins 2 log₁₀ de la charge virale depuis le départ après 12 semaines de traitement, mais ne présentaient toujours pas de taux indétectable d'ARN du VHC après 24 semaines de traitement, il faut garantir l'arrêt du traitement.

Reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement)

Peu importe le génotype dont ils sont porteurs, tous les patients qui ont présenté un taux sérique d'ARN du VHC inférieur aux limites de détection à la semaine 12 doivent recevoir un traitement de 48 semaines. En cas de reprise du traitement, il est très peu probable que les patients chez lesquels l'ARN du VHC n'atteint pas encore un taux indétectable à la semaine 12 présentent une réponse virologique soutenue (RVS) après 48 semaines de traitement. L'interruption du traitement doit donc être considérée (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Ajustement de la posologie

En général, on peut ajuster la posologie en fonction de la tolérance du patient au traitement. Si des effets indésirables graves se manifestent en cours de traitement ou si on obtient des anomalies des constantes biologiques, il convient de modifier la posologie ou d'interrompre le traitement jusqu'à ce qu'ils disparaissent ou diminuent. Si, une fois la dose ajustée, l'intolérance persiste ou se répète, ou encore si la maladie évolue rapidement, il faut abandonner le traitement par PEGETRON.

Ajustement de la posologie chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC n'ayant jamais été traités auparavant

Il est recommandé de réduire la dose des capsules PEGETRON (ribavirine) chez les patients dont l'hémoglobémie a chuté sous les 10 g/dL (voir le tableau 7). On doit mettre définitivement fin au traitement par PEGETRON chez tout patient dont l'hémoglobémie passe sous le seuil de 8,5 g/dL.

Tableau 7 - Réduction de la dose des capsules PEGETRON (ribavirine) chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC n'ayant jamais été traités auparavant

Dose de départ (mg)	Dose après la 1 ^{re} réduction de la dose (mg)	Dose après la 2 ^e réduction de la dose, le cas échéant (mg)
800	600	400
1 000	800	600
1 200	1 000	800
1 400	1 000	800

Chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire stable, on recommande de réduire la dose de capsules PEGETRON (ribavirine) si l'hémoglobémie est abaissée de 2 g/dL ou plus durant 4 semaines consécutives au cours du traitement. De plus, le patient cardiaque dont l'hémoglobémie demeure inférieure à 12 g/dL, en dépit de l'administration d'une dose réduite durant 4 semaines, devra abandonner le traitement par PEGETRON.

Il est recommandé de réduire la dose de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) chez les patients dont le nombre de neutrophiles chute sous les $0,75 \times 10^9/L$ (voir tableau 8). Il convient d'interrompre le traitement par PEGETRON définitivement si le nombre de neutrophiles passe sous les $0,5 \times 10^9/L$.

Tableau 8 - Réduction de la dose de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC n'ayant jamais été traités auparavant

Dose de départ (µg/kg/semaine)	Dose après la 1 ^{re} réduction (µg/kg/semaine)	Dose après la 2 ^e réduction, le cas échéant (µg/kg/semaine)
1,5	1	0,5

Voici les lignes directrices ayant servi à l'ajustement des doses au cours des essais cliniques, mises au point d'après les valeurs d'analyses de laboratoire.

Tableau 9 - Ajustement de la posologie chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC n'ayant jamais été traités auparavant

	Réduire seulement la dose de ribavirine si* :	Réduire seulement la dose de PEG2b si§ :	Abandonner le traitement associatif si :
Hémoglobinémie	< 10 g/dL	-	< 8,5 g/dL
Hémoglobinémie chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie stable	Baisse ≥ 2 g/dL de l'hémoglobinémie pendant 4 semaines consécutives durant le traitement (réduction posologique définitive)		< 12 g/dL après 4 semaines à la dose réduite
Nombre de leucocytes	-	< $1,5 \times 10^9/L$	< $1,0 \times 10^9/L$
Nombre de neutrophiles	-	< $0,75 \times 10^9/L$	< $0,5 \times 10^9/L$
Nombre de plaquettes	-	< $50 \times 10^9/L$	< $25 \times 10^9/L$
Bilirubine libre	-	-	2,5 fois la limite supérieure de la normale
Bilirubine conjuguée	> 5 mg/dL	-	> 4 mg/dL (pendant > 4 semaines)
Créatinine	-	-	> 2,0 mg/dL
ALT/AST	-	-	2 fois la valeur préthérapeutique ET > 10 fois la limite supérieure de la normale

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

* : Réduction de la dose de ribavirine : La 1^{re} réduction de la dose de ribavirine chez les patients adultes est de 200 mg/jour, sauf chez les patients qui reçoivent la dose de 1 400 mg; elle est alors de 400 mg/jour. Le cas échéant, la 2^e réduction de dose de ribavirine est d'un autre 200 mg/jour.

§ : Réduction de la dose d'interféron alfa-2b péguylé : La dose d'interféron alfa-2b péguylé doit être réduite par paliers de 0,5 µg/kg/semaine.

Ajustement de la posologie chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant et qui ne sont pas infectés par le génotype 1 du VHC

Chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire stable, on recommande de ramener la dose de capsules PEGETRON (ribavirine) à 600 mg/jour (soit 1 capsule à 200 mg le matin et 2 capsules à 200 mg le soir) si l'hémoglobininémie est abaissée de ≥ 2 g/dL ou plus durant 4 semaines consécutives au cours du traitement. De plus, le patient cardiaque dont l'hémoglobininémie demeure inférieure à 12 g/dL, en dépit de l'administration d'une dose réduite durant 4 semaines, devra abandonner le traitement par PEGETRON.

Il est recommandé de réduire la dose des capsules PEGETRON (ribavirine) à 600 mg par jour chez les patients dont l'hémoglobininémie a chuté sous les 10 g/dL. On doit mettre définitivement fin au traitement par PEGETRON chez tout patient dont l'hémoglobininémie passe sous le seuil de 8,5 g/dL.

Il est recommandé de réduire la dose de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 0,75 μ g/kg/semaine chez les patients dont le nombre de neutrophiles chute sous les $0,75 \times 10^9/L$. Il convient d'interrompre le traitement par PEGETRON définitivement si le nombre de neutrophiles passe sous les $0,5 \times 10^9/L$.

Voici les lignes directrices ayant servi à l'ajustement des doses au cours des essais cliniques.

Tableau 10 - Ajustement de la posologie chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant et qui ne sont pas infectés par le génotype 1 du VHC

	Réduire seulement la dose de capsules de PEGETRON (ribavirine) à 600 mg/jour* si :	Réduire seulement la dose de poudre pour solution injectable PEG2b de moitié si :	Abandonner le traitement par PEGETRON si :
Hémoglobininémie	< 10 g/dL	-	< 8,5 g/dL
Hémoglobininémie chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie stable	Baisse ≥ 2 g/dL de l'hémoglobininémie pendant 4 semaines consécutives durant le traitement (réduction posologique définitive)		< 12 g/dL après 4 semaines à la dose réduite
Nombre de leucocytes	-	< $1,5 \times 10^9/L$	< $1,0 \times 10^9/L$
Nombre de neutrophiles	-	< $0,75 \times 10^9/L$	< $0,5 \times 10^9/L$
Nombre de plaquettes	-	< $80 \times 10^9/L$	< $50 \times 10^9/L$
Bilirubine libre	-	-	2,5 fois la limite supérieure de la normale
Bilirubine conjuguée	> 5 mg/dL	-	> 4 mg/dL (pendant > 4 semaines)
Créatinine	-	-	> 2,0 mg/dL
ALT/AST	-	-	2 fois la valeur préthérapeutique ET > 10 fois la limite supérieure de la normale

PEG2b = interféron alfa-2b pégyulé

* : Les patients dont la dose de capsules PEGETRON (ribavirine) est réduite à 600 mg par jour doivent prendre une capsule de 200 mg le matin et deux capsules de 200 mg le soir.

Ajustement posologique dans le cadre de la reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement), tous génotypes du VHC confondus

Il est recommandé de réduire la dose des capsules PEGETRON (ribavirine) chez les patients dont le taux d'hémoglobine chute sous les 10 g/dL (voir le tableau 11). Les patients dont le taux d'hémoglobine chute sous les 8,5 g/dL doivent abandonner le traitement par PEGETRON de façon permanente.

Tableau 11 - Ajustement posologique dans le cadre de la reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement), tous génotypes du VHC confondus

Dose de départ (mg)	Dose après la 1 ^{re} réduction de la dose (mg)	Dose après la 2 ^e réduction de la dose, au besoin (mg)
800	600	400
1 000	800	600
1 200	800	600
1 400	1 000	800

Chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire stable, l'ajustement à la baisse de la dose des capsules PEGETRON (ribavirine) s'impose dans les cas où le taux d'hémoglobine baisse de ≥ 2 g/dL au cours de n'importe quelle période de 4 semaines. En outre, si le taux d'hémoglobine des patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire demeure < 12 g/dL après 4 semaines de traitement à une dose réduite, le traitement par PEGETRON doit être interrompu.

Il est recommandé que la dose de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) soit ajustée à la baisse chez les patients dont le nombre de neutrophiles chute sous $0,75 \times 10^9/L$ (voir le tableau 12). Chez les patients dont le nombre de neutrophiles chute sous $0,5 \times 10^9/L$, le traitement par PEGETRON doit être abandonné de façon permanente.

Tableau 12 - Ajustement à la baisse de la dose de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) dans le cadre de la reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement), tous génotypes du VHC confondus

Dose de départ ($\mu\text{g/kg/semaine}$)	Dose après la 1 ^{re} réduction de la dose ($\mu\text{g/kg/semaine}$)	Dose après la 2 ^e réduction de la dose, au besoin ($\mu\text{g/kg/semaine}$)
1,5	1	0,5

Les lignes directrices ci-dessous concernant l'ajustement posologique ont été utilisées dans le cadre d'essais cliniques.

Tableau 13 - Ajustement posologique dans le cadre de la reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement), tous génotypes du VHC confondus

	Réduire uniquement la dose de ribavirine si :	Réduire uniquement la dose de PEG2b si [§] :	Interrompre le traitement associatif si :
Hémoglobine	< 10 g/dL	-	< 8,5 g/dL
Hémoglobine chez les patients qui ont des antécédents de cardiopathie stable	Baisse \geq 2 g/dL de l'hémoglobine au cours de n'importe quelle période de 4 semaines pendant le traitement (réduction permanente de la dose)		< 12 g/dL après 4 semaines à la dose réduite
Numération leucocytaire	-	< $1,5 \times 10^9/L$	< $1,0 \times 10^9/L$
Numération des neutrophiles	-	< $0,75 \times 10^9/L$	< $0,5 \times 10^9/L$
Numération plaquettaire	-	< $50 \times 10^9/L$	< $25 \times 10^9/L$
Bilirubine - directe	-	-	2,5 fois la limite supérieure de la normale
Bilirubine - indirecte	> 5 mg/dL	-	> 4 mg/dL (durant > 4 semaines)
Créatinine	-	-	> 2,0 mg/dL
ALT/AST	-	-	2 fois la valeur préthérapeutique ET > 10 fois la limite supérieure de la normale

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

* : Ajustement à la baisse de la dose de ribavirine : Le premier ajustement à la baisse de la dose de ribavirine chez les patients adultes correspond à une réduction de 200 ou 400 mg/jour, selon la dose de départ (voir le tableau 11).

§ : Ajustement à la baisse de la dose d'interféron alfa-2b péguylé : L'ajustement à la baisse de la dose d'interféron alfa-2b péguylé doit être effectué par tranches de 0,5 μ g/kg/semaine.

Traitements concomitants

On a utilisé avec succès l'acétaminophène pour atténuer la fièvre et les céphalées qui peuvent accompagner le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. La dose d'acétaminophène recommandée est de 500 mg à 1 g, prise 30 minutes avant l'administration de la solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé). La dose maximale d'acétaminophène est de 1 g 4 f.p.j. À moins d'avis contraire du médecin traitant, le traitement d'appoint à l'acétaminophène ne doit pas être administré pendant plus de 5 jours consécutifs, car il pourrait empêcher de bien cerner la cause de la fièvre s'il était administré plus longtemps.

Préparation

Pour préparer la solution à partir de la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en fioles

La reconstitution de la solution PEGETRON se fait en diluant le contenu de chaque fiole de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) avec 0,7 mL de l'eau stérile pour préparations injectables fournie dans la trousse de manière à obtenir un volume final de 0,74 mL en vue de l'administration d'un volume pouvant atteindre 0,5 mL. Les solutions

reconstituées contiennent respectivement 100, 160, 200, 240 et 300 µg/mL d'interféron alfa-2b péguylé.

Méthode de reconstitution : À l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, injecter **lentement** 0,7 mL de diluant dans la fiole de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en orientant le jet vers la paroi du flacon. Autrement, la formation de bulles est plus abondante. La solution sera peut-être trouble ou mousseuse pendant quelques minutes. Faire doucement tourner la fiole jusqu'à dissolution complète de la poudre. **Sans agiter**, retourner délicatement la fiole. Le contenu devrait alors être complètement dissous. Une fois la solution stabilisée, elle devrait paraître claire et les bulles ne devraient former qu'un mince cercle en surface. La dose prescrite peut alors être prélevée à l'aide d'une seringue stérile, puis injectée.

La préparation de la solution PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) s'accompagne toujours d'une légère perte, qui se produit au moment de mesurer et d'injecter le médicament. C'est pourquoi chaque fiole contient un peu plus de diluant et de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé); ainsi, la dose administrée correspond vraiment à la dose alléguée pour 0,5 mL de solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé). **La teneur alléguée est présente dans 0,5 mL de la solution reconstituée.** Ainsi, pour chaque teneur offerte, on retrouvera des concentrations respectives de 50 µg/0,5 mL, de 80 µg/0,5 mL, de 100 µg/0,5 mL, de 120 µg/0,5 mL et de 150 µg/0,5 mL après reconstitution de la solution.

Comme c'est le cas pour tout médicament à usage parentéral, il faut examiner la solution reconstituée avant de l'administrer. Ne pas utiliser si un changement de couleur est noté. Jetez toute portion inutilisée de la solution. La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) ne doit être mélangée à aucun autre médicament injectable.

Incompatibilités : La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) doit être diluée avec de l'eau stérile pour préparations injectables seulement et ne doit pas être mélangée à d'autres produits médicinaux.

La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) est offerte en fioles unidoses. Utiliser la solution dès qu'elle est reconstituée (voir *Conservation des boîtes individuelles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé)*).

Pour préparer la solution à partir de la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en dispositif d'administration REDIPEN^{MD}

Avant d'injecter la solution préparée à partir de la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) à l'aide du dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD}, il faut activer les deux cartouches, selon les directives, pour mélanger la poudre et le diluant stérile de manière à obtenir une solution. La poudre doit être complètement dissoute. La dose prescrite de PEGETRON doit être choisie sur le cadran et injectée par voie sous-cutanée.

Comme c'est le cas pour tout médicament à usage parentéral, il faut examiner la solution reconstituée avant de l'administrer. Ne pas utiliser si un changement de couleur est noté.

PEGETRON doit être administré à la température ambiante.

SURDOSAGE

La ligne de démarcation entre la dose thérapeutique et le surdosage d'interféron alfa-2b péguylé n'est pas clairement établie. Les symptômes de surdosage peuvent comprendre une amplification des effets indésirables, notamment des symptômes pseudo-grippaux, une leucopénie ou une thrombocytopénie et une augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques. On peut atténuer la gravité de ces effets en adaptant la dose et la fréquence posologique ou, dans certains cas, en cessant le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. Les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire, comme l'hypotension et l'arythmie, peuvent nécessiter un traitement d'appoint.

Nous disposons de peu de données sur le surdosage. Les principaux effets du surdosage ont été une augmentation de l'incidence et de la gravité des EI signalés par suite de la prise de doses thérapeutiques de PEGETRON. Les événements indésirables graves signalés lors de cas de surdosage de PEGETRON comprenaient : labilité émotionnelle, anémie, anxiété, ataxie, bursite, déshydratation, dépression, fatigue, hallucinations, hallucinations auditives, hyperesthésie, hypothyroïdie, troubles mentaux, myalgie, nausée, surdosage intentionnel, neutropénie, paranoïa, pneumonie, pyrexie, idées suicidaires, tentatives de suicide, troubles thyroïdiens, infections urinaires et vomissements. Dans les cas de surdosage, le traitement des symptômes et une surveillance étroite du patient sont recommandés (voir la rubrique *Ajustement de la posologie* de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dans le cadre des essais cliniques ayant porté sur l'administration de ribavirine et d'interféron alfa 2b, la plus forte surdose signalée s'élevait à 10 g de ribavirine (50 capsules dosées à 200 mg) prise avec une dose de 39×10^6 unités d'interféron alfa-2b (13 injections sous-cutanées de 3×10^6 UI chacune). Le patient a été mis en observation à l'Urgence pendant deux jours. Aucun événement indésirable pouvant être imputable à cette surdose n'a été observé pendant ce laps de temps.

L'absorption de la ribavirine est en général terminée au bout d'une heure. Le traitement d'un surdosage par la ribavirine consiste donc à mettre en œuvre les mesures d'appoint habituelles et à surveiller les signes vitaux et l'état clinique du patient. On ne connaît pas d'antidote spécifique de la ribavirine. Bien qu'on ne dispose pas de données à ce sujet, on peut administrer du charbon activé pour aider à éliminer la partie de médicament non encore absorbée. L'hémodialyse n'a pour ainsi dire aucun effet sur les taux de ribavirine.

Pour la prise en charge d'un cas de surdose soupçonnée, communiquez avec le centre anti-poison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Capsules de PEGETRON (ribavirine) : Le mécanisme par lequel la ribavirine exerce son effet sur le VHC reste à élucider. Aux concentrations physiologiques, ni la ribavirine ni ses

métabolites nucléotidiques intracellulaires n'ont montré d'action inhibitrice contre les enzymes spécifiques du VHC ou contre la réplication du VHC. À l'issue de plusieurs études cliniques portant sur l'administration de ribavirine sous sa forme orale en monothérapie pour traiter l'hépatite C chronique, on a conclu que la ribavirine n'éliminait pas le VHC du sérum, pas plus qu'elle n'améliorait les données histologiques hépatiques après 6 à 12 mois de traitement et une période de postobservation de 6 mois. Toutefois, à la lumière de la réduction de la charge virale qui a été observée, il a été démontré que la ribavirine augmente l'efficacité de l'interféron alfa-2b péguylé lorsqu'elle est utilisée en association avec ce médicament dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : Pour de plus amples renseignements sur le mode d'action de l'interféron alfa-2b péguylé, se reporter à la monographie de la poudre pour solution injectable UNITRON^{MD} PEG (interféron alfa-2b péguylé).

PEGETRON (ribavirine et interféron alfa-2b péguylé) : On ne connaît pas le mécanisme grâce auquel le traitement par PEGETRON inhibe l'ARN du VHC.

Pharmacocinétique

Capsules PEGETRON (ribavirine)

La ribavirine administrée par voie orale est absorbée rapidement et en grande partie. Cependant, comme elle subit un métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité absolue se situe entre 33 et 64 %. On a noté une relation linéaire entre la dose et l'ASC_{if} après avoir administré des doses uniques de ribavirine allant de 200 à 1 200 mg. Le volume apparent de distribution de cette substance est d'environ 5 000 L. Les C_{max} montrent que l'accumulation plasmatique de la ribavirine est environ 4,7 fois plus élevée après l'administration de doses répétées durant 6 semaines qu'après la prise d'une dose unique, mais il est possible que l'état d'équilibre n'ait pas encore été atteint au bout de 6 semaines. L'administration par voie orale de 600 mg de ribavirine 2 f.p.j. s'est traduite par une concentration plasmatique moyenne de 2 200 ng/mL (37 %). On a établi la demi-vie moyenne à 298 heures (30 %) après l'arrêt de l'administration de la ribavirine, ce qui reflète probablement la lente élimination de ce composé des espaces non plasmatiques.

La pharmacocinétique de la ribavirine est caractérisée par une grande variabilité intraindividuelle et interindividuelle (variabilité intraindividuelle de 30 % environ pour l'ASC et la C_{max}). Cela pourrait s'expliquer par le métabolisme de premier passage considérable qu'elle subit de même que par son passage dans l'espace sanguin et au-delà.

Le mode de transport de la ribavirine dans les espaces non plasmatiques a surtout été étudié sur les globules rouges et on a conclu qu'il était principalement tributaire d'un transporteur nucléosidique équilibrant de type e_s. Ce type de transporteur se retrouve sur pratiquement tous les types de cellules, ce qui explique sans doute le grand volume de distribution de ce composé. Le rapport des concentrations de ribavirine dans le sang entier et dans le plasma est d'environ 60 pour 1. L'excédent de ribavirine dans le sang entier se présente sous forme de ribavirine nucléotidique emprisonnée dans des érythrocytes.

La biotransformation de la ribavirine se fait par deux voies : 1) une voie réversible de phosphorylation dans les cellules nucléées, 2) une voie de dégradation par déribosylation et hydrolyse des amides qui aboutit à la formation d'un métabolite, le triazole carboxamide. La ribavirine et ses métabolites acide triazole carboxylique sont excrétés par voie rénale. Après l'administration, par voie orale, d'une dose de ribavirine de 600 mg marquée au ^{14}C , à peu près 61 % et 12 % de la dose radioactive sont éliminés dans l'urine et les fèces respectivement en l'espace de 336 heures. On a retrouvé 17 % de la dose administrée sous forme inchangée.

Effet de la nourriture sur l'absorption de la ribavirine : Au cours d'une étude de pharmacocinétique ayant porté sur l'administration d'une dose unique, la prise de la ribavirine avec un repas à forte teneur en gras (841 kcal, 53,8 g de matières grasses, 31,6 g de protéines et 57,4 g de glucides) a entraîné une hausse de 70 % de l'ASC_t (ASC du temps zéro à la dernière concentration mesurable) et de la C_{max}. Il est possible que la biodisponibilité accrue notée durant cette étude découle d'un transit gastro-intestinal plus long de la ribavirine ou de la modification du pH gastro-intestinal. On ignore quelle peut être la portée des résultats de cette étude avec une dose unique sur le plan clinique. Lors de l'étude de base réalisée sur l'efficacité du médicament, les sujets devaient prendre la ribavirine avec des aliments de manière à obtenir des concentrations plasmatiques maximales de cette substance.

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé)

L'interféron alfa-2b péguylé est une forme d'interféron alfa-2b bien caractérisé, modifié par ajout de chaînes de polyéthylène glycol (« pégylation »), comprenant surtout de l'interféron monopéguylé et une petite quantité d'interféron dipéguylé et d'interféron alfa-2b libre. La demi-vie plasmatique de l'interféron alfa-2b péguylé est plus longue que celle de l'interféron alfa-2b non péguylé. L'interféron alfa-2b péguylé peut se transformer en interféron alfa-2b libre en se délestant des chaînes de PEG (« dépégylation »). L'activité biologique des isomères péguylés est comparable sur le plan qualitatif, mais moins importante que celle de l'interféron alfa-2b libre.

Après l'administration d'interféron alfa-2b péguylé par voie sous-cutanée, la concentration maximale sérique (C_{max}) est atteinte dans un délai de 15 à 44 heures et se maintient pendant 48 à 72 heures. La C_{max} et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) relatives à l'interféron alfa-2b péguylé augmentent avec la dose administrée. Le volume de distribution apparent est de 0,99 L/kg en moyenne.

L'administration de doses multiples entraîne l'accumulation d'interférons immunoréactifs. Cependant, l'activité biologique n'augmente que modestement, comme en témoignent les résultats du dosage biologique.

La demi-vie d'élimination moyenne de l'interféron alfa-2b péguylé est d'environ 40 heures, la clairance apparente s'établissant à 22,0 mL/h x kg. Les processus mis en jeu dans l'élimination des interférons chez l'homme n'ont pas encore été parfaitement élucidés. D'après l'analyse de régression rétrospective du rapport Cl/F d'UNITRON^{MD} PEG et de la clairance de la créatinine réalisée à partir d'une base de données pondérées, on a déterminé que les reins assurent environ 30 % de la clairance apparente d'UNITRON^{MD} PEG.

Analyse pharmacocinétique de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b péguylé administrés en association : Une analyse pharmacocinétique de la ribavirine a été réalisée chez des patients traités par PEGETRON à partir d'échantillons de sérum prélevés au bout de 12, 24 et 48 semaines de traitement. D'après les modèles pharmacocinétiques, en recommandant des doses de 800 mg/jour de ribavirine pour les patients pesant moins de 65 kg, de 1 000 mg/jour pour ceux pesant entre 65 et 85 kg et de 1 200 mg/jour pour ceux pesant plus de 85 kg (en association avec de l'interféron alfa-2b péguylé administré à raison de 1,5 µg/kg) plutôt que l'emploi d'une dose universelle de 800 mg/jour, on a obtenu une augmentation du taux de réponse soutenue¹ de 6,3 %. Cette augmentation était encore plus marquée (7,4 %) chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC que chez ceux infectés par un autre génotype de ce virus (3,8 %).

On a en outre noté une légère augmentation de 2,5 % du taux de toxicité – défini comme le pourcentage de patients présentant une hémoglobémie inférieure à 10,5 mg/dL à la quatrième semaine de traitement – par rapport à celui de la dose universelle de 800 mg/jour. Cette augmentation de la toxicité a été jugée bénigne et maîtrisable sur le plan clinique.

Pendant le traitement par PEGETRON, les concentrations minimales d'interféron alfa-2b péguylé ont été atteintes au bout de 12, de 24 et de 48 semaines. Les concentrations mesurées de même que la tendance à l'accumulation observée étaient similaires à celles que l'on avait notées antérieurement dans le cadre de traitements de l'hépatite C chronique à l'aide d'interféron alfa-2b péguylé employé en monothérapie. Ces observations viennent confirmer l'absence d'interaction entre l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine sur le plan pharmacocinétique.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : On n'a pas étudié le comportement pharmacocinétique de PEGETRON chez des sujets de moins de 18 ans. L'efficacité et l'innocuité de PEGETRON dans cette population n'ont pas été évaluées. PEGETRON est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique seulement chez les patients âgés de 18 ans et plus.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Dans le cadre d'une étude comportant l'administration d'une dose unique de 1,0 µg/kg par voie sous-cutanée, l'âge des sujets n'a exercé aucun effet sur le comportement pharmacocinétique du médicament. Cette étude n'était pas dotée de la puissance nécessaire pour détecter des différences entre les divers groupes d'âge des participants (fourchettes d'âge : de 20 à 45 ans et de 65 à 80 ans). L'âge du patient ne semble pas avoir de répercussions majeures non plus sur le comportement pharmacocinétique de la ribavirine. Toutefois, comme dans le cas des patients plus jeunes, on doit évaluer la fonction rénale des patients âgés avant d'entreprendre le traitement par PEGETRON.

Fonction hépatique :

- Capsules PEGETRON (ribavirine) : L'analyse du comportement pharmacocinétique de doses uniques de ribavirine administrées à des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou grave (classes A, B ou C de Child-Pugh) a révélé que l'absorption de cette

¹ Le taux de réponse soutenue a été défini comme le pourcentage de patients qui présentaient toujours une réponse au traitement 24 semaines après la fin de ce dernier.

substance est d'une ampleur similaire à celle observée chez les témoins sans dysfonctionnement hépatique.

- Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : On n'a pas étudié le comportement pharmacocinétique de l'interféron alfa-2b péguylé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. L'emploi de PEGETRON est donc contre-indiqué chez ce type de patients.

Fonction rénale :

- Capsules PEGETRON (ribavirine) : Après avoir administré des doses uniques de ribavirine à des patients présentant un dysfonctionnement rénal, on a noté que le comportement pharmacocinétique de ce composé était différent (augmentation de l'ASC_{tf} et de la C_{max}) de celui observé chez les témoins (clairance de la créatinine supérieure à 90 mL/minute). Cette observation semble imputable à la diminution de la clairance apparente chez ce type de patients.
- Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : On a déterminé que les reins assurent environ 30 % de la clairance totale de l'interféron alfa-2b péguylé. Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses uniques (1,0 µg/kg) à des patients atteints d'insuffisance rénale, la C_{max}, l'ASC et la demi-vie relatives à l'interféron alfa-2b péguylé ont augmenté parallèlement à la gravité de l'atteinte rénale (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Compte tenu de la grande variabilité du comportement pharmacocinétique des interférons chez un même patient, la surveillance étroite des patients est recommandée pendant le traitement par PEGETRON (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les personnes présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) ne doivent pas être traitées par PEGETRON (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conservation des emballages jumelés PEGETRON :

Conserver les emballages jumelés renfermant les capsules PEGETRON (ribavirine) et la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).

Conservation des boîtes individuelles de capsules PEGETRON (ribavirine) :

Les capsules PEGETRON (ribavirine) doivent être conservées au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F), ou à une température ambiante située entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F).

Conservation des boîtes individuelles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) :

Présentée en emballage individuel et avant reconstitution, la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) doit être conservée au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Employer immédiatement après la reconstitution à l'aide d'eau stérile pour

préparations injectables. Comme la solution ne contient aucun agent de conservation, il est recommandé de l'administrer le plus tôt possible et dans un délai de 3 heures après sa reconstitution. Si le produit est reconstitué dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées, comme dans une pharmacie d'hôpital, la solution obtenue sera stable en conditions d'utilisation sur les plans chimique et physique pendant 24 heures à une température se situant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Toute portion inutilisée doit être jetée.

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

Conservation du dispositif d'administration REDIPEN^{MD} PEGETRON :

Avant toute reconstitution, le dispositif REDIPEN^{MD} PEGETRON présenté en emballage individuel doit être conservé à une température se situant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Une fois la solution reconstituée, le dispositif REDIPEN^{MD} PEGETRON devrait être utilisé immédiatement, mais il peut être conservé à une température de 2 °C à 8 °C (36 °F à 46 °F) pendant une période maximale de 24 heures. Ne pas congeler.

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

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

Vous trouverez la posologie recommandée à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Les capsules PEGETRON (ribavirine) se présentent en capsules blanches, opaques, faites de gélatine dure et renfermant une poudre blanche. La capsule porte le logo de Schering-Plough et l'inscription « 200 mg » à l'encre bleue.

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en fioles :

PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) est offert sous forme de poudre blanche d'interféron alfa-2b péguylé dosée à 50, à 80, à 100, à 120 ou à 150 µg/0,5 mL après reconstitution de la solution. Les flacons de diluant fournis avec la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) contiennent 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD} :

La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD} se présente sous la forme d'une cartouche en verre à 2 compartiments : l'un renferme la poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé), et l'autre, le diluant, c'est-à-dire de l'eau stérile pour préparations injectables.

PEGETRON est offert dans les emballages décrits ci-après. Ils contiennent suffisamment de ribavirine et d'interféron alfa-2b péguylé pour 2 semaines de traitement.

Dose pouvant être administrée : 50 µg/0,5 mL

1. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 50 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (56 capsules au total).
2. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 50 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 8 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 64 capsules.
3. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 50 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (56 capsules au total).
4. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 50 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 8 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 64 capsules.

Dose pouvant être administrée : 80 µg/0,5 mL

1. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 80 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (56 capsules au total).
2. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 80 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 8 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 64 capsules.
3. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 80 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (56 capsules au total).
4. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 80 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 8 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 64 capsules.

Dose pouvant être administrée : 100 µg/0,5 mL

1. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 100 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (56 capsules au total).
2. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 100 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 8 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 64 capsules.
3. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 100 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (56 capsules au total).
4. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 100 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 28 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 8 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 64 capsules.

Dose pouvant être administrée : 120 µg/0,5 mL

1. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 120 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 35 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (70 capsules au total).
2. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 120 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 35 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 10 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 80 capsules.
3. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 120 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 35 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (70 capsules au total).
4. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 120 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 35 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 10 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 80 capsules.

Dose pouvant être administrée : 150 µg/0,5 mL

1. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 42 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (84 capsules au total).
2. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 42 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 12 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 96 capsules.
3. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 42 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (84 capsules au total).
4. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 42 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 12 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 96 capsules.
5. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 49 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (98 capsules au total).
6. Une boîte contenant 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/fiole, 2 flacons de diluant contenant 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables, 4 seringues et 4 tampons imbibés d'alcool; plus 2 boîtes contenant 49 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 14 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 112 capsules.
7. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 49 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune (98 capsules au total).
8. Une boîte contenant 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) à 150 µg/REDIPEN^{MD}, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos; plus 2 boîtes contenant 49 capsules PEGETRON (ribavirine) chacune et une boîte contenant 14 capsules PEGETRON (ribavirine) pour un total de 112 capsules.

Composition

(A) Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en fioles :

PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) est offert sous forme de poudre lyophilisée d'interféron alfa-2b péguylé dosée à 50, à 80, à 100, à 120 ou à 150 µg/0,5 mL après reconstitution de la solution. Chaque fiole pour usage unique contient 74, 118,4, 148, 177,6 ou 222 µg d'interféron alfa-2b péguylé.

Le principe actif est l'interféron alfa-2b péguylé. Après reconstitution selon les directives du fabricant, chaque 0,5 mL de solution contient 0,75 mg de phosphate disodique anhydre, 0,75 mg de phosphate monosodique dihydraté, 40 mg de saccharose et 0,05 mg de polysorbate 80. Le diluant fourni aux fins d'utilisation parentérale est de l'eau stérile pour préparations injectables.

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD} :

La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD} se présente sous la forme d'une cartouche en verre à 2 compartiments : l'un, stérile, renferme la poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé PEGETRON, et l'autre, le diluant, c'est-à-dire de l'eau stérile pour préparations injectables. Chaque cartouche est fournie dans un stylo servant à la reconstitution de la solution, à la préparation de la dose et à l'administration sous-cutanée; elle permet d'administrer des doses de 50, de 80, de 100, de 120 ou de 150 µg dans 0,5 mL de solution reconstituée. Chaque REDIPEN^{MD} renferme respectivement 67,5, 108, 135, 162 ou 202,5 µg d'interféron alfa-2b péguylé. Après dilution de la poudre, on obtient un volume final de 0,675 mL de solution par REDIPEN^{MD}, en vue de l'administration d'un volume de solution reconstituée pouvant atteindre 0,5 mL. Les teneurs respectives de la solution sont de 100, de 160, de 200, de 240 et de 300 µg/mL.

L'ingrédient actif contenu dans chaque REDIPEN^{MD} est de l'interféron alfa-2b péguylé. Après reconstitution selon les directives du fabricant, chaque 0,5 mL de solution contient 0,75 mg de phosphate disodique anhydre, 0,75 mg de phosphate monosodique dihydraté, 40 mg de saccharose et 0,05 mg de polysorbate 80.

(B) Capsules PEGETRON (ribavirine) :

Chaque capsule PEGETRON (ribavirine) contient 200 mg de ribavirine. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : carboxyméthylcellulose sodique réticulée, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. L'enveloppe de la capsule est constituée de gélatine, de laurylsulfate de sodium, de dioxyde de silicium et de dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :

(A) interféron alfa-2b péguylé

(B) ribavirine; 1-b-D-ribofuranosyl-1 H-1,2,4-triazole-3-carboxamide

Formule moléculaire et poids moléculaire :

(A) interféron alfa-2b péguylé : voir Formule développée

31 994 daltons (fourchette de 30 000 à 34 000 daltons en raison du caractère hétérogène du PEG)

(B) ribavirine : $C_8H_{12}N_4O_5$
244,2 daltons

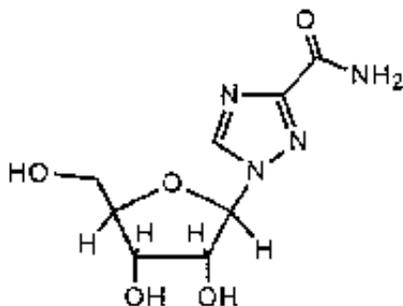
Formule développée :

(A) interféron alfa-2b péguylé

L'interféron alfa-2b péguylé est le fruit d'une conjugaison covalente entre l'interféron (IFN) alfa-2b recombinant et le monométhoxypolyéthylène glycol (PEG, poids moléculaire moyen de 12 000 daltons).

L'interféron alfa-2b péguylé se compose surtout d'interféron monopéguylé (où chaque molécule d'IFN est fixée à une seule molécule de PEG) et d'une petite quantité d'interféron dipéguylé. On a répertorié 14 sites de liaison différents sur l'IFN alfa-2b.

(B) ribavirine



Propriétés physicochimiques :

(A) L'interféron alfa-2b péguylé, substance médicamenteuse, est soluble dans l'eau et en solution dans du phosphate de sodium à 0,02 M, dont le pH a été ajusté à 6,8 avec un tampon. Avant la mise en solution, la poudre pour solution injectable PEGETRON peut prendre la forme d'un solide blanc, entier ou en morceaux, ou encore d'une poudre blanche.

(B) La ribavirine est un nucléoside de synthèse qui se présente dans une capsule de gélatine blanche opaque, sous la forme d'une poudre cristalline blanche, franchement soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool déshydraté.

ESSAIS CLINIQUES

Essai 1 : Ribavirine et interféron alfa-2b péguylé vs ribavirine et interféron alfa-2b

Renseignements démographiques et méthodologie de l'essai

Une étude d'observation ouverte réalisée à l'insu et avec répartition aléatoire des patients a été réalisée dans le but de comparer un traitement associant de l'interféron alfa-2b péguylé et de la ribavirine à un traitement alliant de l'interféron alfa-2b non péguylé et de la ribavirine. Ont été recrutés dans cette étude des patients atteints d'hépatite C chronique confirmée (ARN du VHC : plus de 100 copies/mL [PCR]) et qui satisfaisaient aux critères suivants : résultats de la biopsie du foie correspondant aux critères diagnostiques de l'hépatite chronique excluant toute autre cause d'hépatite chronique, taux d'ALT sérique anormaux et aucun traitement antérieur avec un interféron alpha, un interféron péguylé ou un interféron alpha administré avec de la ribavirine.

Au total, 1 530 patients n'ayant jamais été traités auparavant ont reçu un traitement pendant 48 semaines à l'aide de l'un des schémas thérapeutiques suivants :

- 511 patients ont reçu de l'interféron alfa-2b péguylé (1,5 µg/kg/semaine) et de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines;
- 514 patients ont été traités avec de l'interféron alfa-2b péguylé (à raison de 1,5 µg/kg/semaine pendant 4 semaines, suivi de 0,5 µg/kg/semaine pendant 44 semaines) et de la ribavirine (à raison de 1 000 ou de 1 200 mg/jour, en fonction de leur poids);
- 505 patients ont été traités par de l'interféron alfa-2b (à raison de 3 x 10⁶ UI, 3 f.p.s.) et de la ribavirine (à raison de 1 000 ou de 1 200 mg/jour en fonction de leur poids) pendant 48 semaines.

Résultats d'essai

Efficacité

L'étude de base ayant porté sur l'efficacité et l'innocuité des traitements a démontré que l'association alliant de l'interféron alfa-2b péguylé et de la ribavirine est supérieure à celle alliant de l'interféron alfa-2b et de la ribavirine (tableau 14). Elle a notamment été beaucoup plus efficace chez les patients infectés par le VHC de génotype 1. Le taux de réponse soutenue a été défini comme le pourcentage de patients qui présentaient toujours une réponse au traitement 24 semaines après la fin de ce dernier.

Le génotype du virus de l'hépatite C et la charge virale préthérapeutique sont deux facteurs pronostiques réputés avoir une influence sur le taux de réponse au traitement. Toutefois, les taux de réponse obtenus au cours de cette étude se sont également révélés liés à la dose de ribavirine administrée. Ainsi, les taux de réponse des patients qui avaient reçu plus de 10,6 mg/kg de ribavirine (patient type de 75 kg : dose de 800 mg), indépendamment du génotype ou de la charge virale, étaient significativement plus élevés que chez ceux qui avaient reçu 10,6 mg/kg ou moins de ribavirine (tableau 14). En outre, les taux de réponse obtenus chez les patients qui avaient reçu plus de 13,2 mg/kg de ribavirine étaient encore plus élevés.

Les bienfaits de PEGETRON ont été évidents tant chez les patients qui souffraient d'un début de cirrhose ou de cirrhose établie (55 %) que chez ceux qui présentaient une fibrose minimale (61 %). Chez les patients qui souffraient d'un début de cirrhose ou de cirrhose établie, le taux de RVS était plus élevé parmi ceux qui avaient été traités par PEGETRON que parmi ceux qui avaient reçu l'association ribavirine-interféron alfa-2b (55 % vs 41 %).

Au cours de cette étude, les taux de réponse ont été meilleurs chez les patients qui ont été capables d'être fidèles à leur traitement. En effet, les taux de réponse soutenue mesurés 24 semaines après la fin du traitement de 48 semaines étaient plus élevés chez les patients qui avaient reçu au moins 80 % des doses de l'association médicamenteuse qui leur avait été prescrite (ribavirine et interféron alfa-2b péguylé) que chez ceux qui avaient reçu moins de 80 % de leurs doses (72 % vs 46 %), et ce, indépendamment du génotype dont ils étaient porteurs.

Tableau 14 - Taux de réponse soutenue obtenus avec les associations médicamenteuses (en fonction de la dose de ribavirine administrée [mg/kg])

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

PEG 1,5/R = interféron alfa-2b péguylé à 1,5 µg/kg + ribavirine à 800 mg

PEG 0,5/R = interféron alfa-2b péguylé à 1,5, puis 0,5 µg/kg + ribavirine à 1 000/1 200 mg

I/R = interféron alfa-2b à 3×10^6 UI + ribavirine à 1 000/1 200 mg

Innocuité

L'association ribavirine et interféron alfa-2b péguylé n'a provoqué aucun ÉI qui n'avait pas déjà été signalé avec l'association interféron alfa-2b et ribavirine. Les ÉI les plus courants ont été rapportés avec une fréquence sensiblement similaire pour les deux associations thérapeutiques, exceptions faites des réactions au point d'injection et de certains symptômes pseudogrippaux. L'augmentation de l'incidence de certains symptômes pseudogrippaux observée avec la dose de 1,5 µg/kg de solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé était prévisible étant donné que la dose d'interféron alfa-2b administrée était plus élevée. Par ailleurs, l'utilisation des doses de ribavirine les plus fortes n'a pas semblé compromettre l'innocuité du traitement.

L'anémie est proportionnelle à la dose de ribavirine administrée et, comme on peut s'y attendre, plus la dose de ribavirine est élevée, plus la baisse de l'hémoglobinémie est marquée. Il est toutefois possible de composer avec cet effet en ajustant la dose de ribavirine. La neutropénie est proportionnelle à la dose d'interféron administrée, mais elle est légèrement plus marquée lorsque les doses de ribavirine les plus fortes sont administrées. Cependant, il est possible de composer avec cet effet aussi, en ajustant la dose, ce qui ne semble laisser aucune séquelle clinique.

Essai 2 (IDEAL) : Ribavirine et interféron alfa-2b péguylé vs ribavirine et interféron alfa-2a péguylé

Renseignements démographiques et méthodologie de l'essai

Vaste étude à répartition aléatoire menée chez 3 070 patients adultes infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C chronique et n'ayant jamais été traités auparavant, recevant pendant 48 semaines l'un de deux traitements par l'association interféron alfa-2b péguylé / ribavirine [interféron alfa-2b péguylé à 1,5 µg/kg ou à 1,0 µg/kg par voie sous-cutanée 1 f.p.s. en concomitance avec de la ribavirine à 800 à 1 400 mg par voie orale par jour (en deux doses fractionnées)] ou l'interféron alfa-2a péguylé à 180 µg par voie sous-cutanée 1 f.p.s. en concomitance avec de la ribavirine à 1 000 à 1 200 mg par voie orale par jour (en deux doses fractionnées). La réponse au traitement était définie comme un taux indétectable d'ARN du VHC (essai de Roche COBAS TaqMan, concentration inférieure de 27 UI/mL) 24 semaines après le début du traitement (voir Tableau 16). L'étude IDEAL était menée à double insu pour les groupes de traitement à l'interféron alfa-2b péguylé et ouverte pour le groupe de traitement à l'interféron alfa-2a péguylé.

Tableau 15 - Résumé des renseignements démographiques et de la méthodologie de l'étude IDEAL

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen	Sexe
P03471	À répartition aléatoire; à l'insu pour les groupes PEG2b et ouverte pour le groupe PEG2a et R	<p>Posologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEG2b à 1,5 µg/kg et 1,0 µg/kg 1 f.p.s. en concomitance avec de la R à 800 à 1 400 mg par jour - PEG2a à 180 µg 1 f.p.s. en concomitance avec de la R à 1 000 à 1 200 mg par jour <p>Voie d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEG2b et PEG2a : sous-cutanée - R : p.o. <p>Durée :</p> <p>Jusqu'à 48 semaines</p>	<p>Total : n = 3 070</p> <p>PEG2b 1,5/R : n = 1 019</p> <p>PEG2b 1,0/R : n = 1 016</p> <p>PEG2a/R : n = 1 035</p>	<p>PEG2b 1,5/R : 47,5 ans</p> <p>PEG2b 1,0/R : 47,5 ans</p> <p>PEG2a/R : 47,6 ans</p>	<p>PEG2b 1,5/R : Hommes : 613 Femmes : 406</p> <p>PEG2b 1,0/R : Hommes : 607 Femmes : 409</p> <p>PEG2a/R : Hommes : 613 Femmes : 422</p>

PEG2b 1,5/R = interféron alfa-2b péguylé à 1,5 µg/kg/semaine plus ribavirine

PEG2b 1,0/R = interféron alfa-2b péguylé à 1,0 µg/kg/semaine plus ribavirine

PEG2a/R = interféron alfa-2a péguylé à 180 µg/semaine plus ribavirine

R = ribavirine

Résultats de l'étude

Tableau 16 - Réponse virologique à la fin du traitement, réponse virologique soutenue et taux de rechute

Groupe de traitement	% (nombre) de sujets								
	PEG 2b 1,5/R (Groupe 1)	PEG 2b 1,0/R (Groupe 2)	PEG 2a 180 µg/R (Groupe 3)	Groupe 1 vs Groupe 3		Groupe 1 vs Groupe 2		Groupe 2 vs Groupe 3	
				Valeur p	Diff. ajustée ^b % (IC à 95 %)	Valeur p	Diff. ajustée ^b % (IC à 95 %)	Valeur p	Diff. ajustée ^b % (IC à 95 %)
Fin du traitement^a	53,2 (542/1 019)	49,2 (500/1 016)	64,4 (667/1 035)	< 0,001	-11,5 (-15,6, -7,4)	0,035	3,9 (-0,3, 8,1)	< 0,001	-15,5 (-19,6, -11,4)
RVS^a	39,8 (406/1 019)	38,0 (386/1 016)	40,9 (423/1 035)	0,567	-1,1 (-5,3, 3,0)	0,195	1,8 (-2,3, 6,0)	0,151	-3,0 (-7,2, 1,1)
Rechute^c	23,5 (123/523)	20,0 (95/475)	31,5 (193/612)	0,012	-8,0 (-13,2, -2,8)	0,236	3,5 (-1,6, 8,6)	< 0,001	-11,5 (-16,7, -6,4)

PEG2b 1,5/R = interféron alfa- 2b péguylé à 1,5 µg/kg/semaine plus ribavirine
PEG2b 1,0/R = interféron alfa-2b péguylé à 1,0 µg/kg/semaine plus ribavirine
PEG2a 180 µg/R = interféron alfa-2a péguylé à 180 µg/semaine plus ribavirine
Diff. ajustée = différence ajustée en %
IC = intervalle de confiance

RVS = réponse virologique soutenue

a : Les valeurs p et les ratios d'incidence approchés sont établis d'après un modèle de régression logistique comprenant le traitement et les facteurs de stratification au départ : charge virale ($\leq 600\,000$ UI/mL vs $> 600\,000$ UI/mL, mesurée par le laboratoire de SP) et race (Noir vs autre que Noir). Les ratios d'incidence approchés (intervalle de confiance à 95 %) pour la RVS sont : Groupe 1 vs Groupe 3 : 0,95 (0,79, 1,14); Groupe 1 vs Groupe 2 : 1,08 (0,90, 1,30); Groupe 2 vs Groupe 3 : 0,88 (0,73, 1,05).

b : Les différences ajustées entre les groupes de traitement et les IC à 95 % qui y ont trait sont établis d'après les proportions de Cochran-Mantel-Haenszel et ajustés selon la charge virale au départ ($\leq 600\,000$ UI/mL vs $> 600\,000$ UI/mL, mesurée par le laboratoire de SP) et la race (Noir vs autre que Noir).

c : Les valeurs p pour les rechutes sont établies d'après un modèle de régression logistique multiple final conçu d'après une procédure échelonnée pour sélectionner des variables (elles devaient être significatives à 0,05 pour être entrées et maintenues dans le modèle final) parmi une série de facteurs potentiels comprenant le traitement et diverses caractéristiques démographiques et de la maladie au départ.

Nota : Une analyse de sensibilité a été effectuée pour comprendre les sujets présentant un taux indétectable d'ARN du VHC à la fin du traitement et dont le taux d'ARN du VHC n'était pas précisé au suivi de la semaine 12 et de la semaine 24, mais était indiqué au suivi de la semaine 4. Ceux dont le taux d'ARN du VHC était détectable au suivi de la semaine 4 et le nombre prévu de patients ayant fait une rechute parmi ceux dont le taux d'ARN du VHC était indétectable au suivi de la semaine 4 ont été estimés en utilisant une imputation proportionnelle pour chaque groupe de traitement. Ces données ont été incorporées au calcul du taux de rechute résultant en un taux de rechute « ajusté » de 23,3 % dans le groupe PEG2b 1,5/R, de 20,2 % dans le groupe PEG2b 1,0/R et de 32,0 % dans le groupe PEG2a/R.

Les patients dont le taux d'ARN du VHC était indétectable à la semaine de traitement 12 et qui recevaient l'association interféron alfa-2b péguylé (à 1,5 µg/kg)/ribavirine présentaient une RVS de 80,6 % (328/407).

La RVS était similaire dans les trois groupes de traitement. Cette similarité était aussi présente entre les sous-groupes ayant une charge virale élevée. Chez la majorité de patients ayant de mauvais facteurs pronostiques, le traitement par l'association interféron alfa-2b péguylé (à 1,5 µg/kg)/ribavirine a entraîné une RVS plus élevée que le traitement à l'interféron alfa-2b péguylé à 1,0 µg/kg.

Dans le groupe interféron alfa-2b péguylé à 1,5 µg/kg plus ribavirine, la RVS était plus faible chez les patients atteints de cirrhose, chez les patients présentant des taux normaux d'ALT, chez les patients dont la charge virale au départ était de 600 000 UI/mL et chez les patients âgés > 40 ans. Les patients caucasiens présentaient une RVS plus élevée que celle des Afro-Américains.

Les patients dont le taux d'ARN du VHC était indétectable à la fin du traitement présentaient un taux de rechute de 23,5 %.

Dans cette étude, l'absence de réponse virologique précoce (RVP) à la semaine de traitement 12 (taux indétectable d'ARN du VHC ou réduction $\geq 2 \log_{10}$ depuis le départ) était le critère de cessation du traitement.

La valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC et n'ayant jamais été traités auparavant a été analysée aux semaines de traitement 4 et 12 (voir le tableau 17).

Tableau 17 - Valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC et recevant l'association interféron alfa-2b péguylé à 1,5 µg/kg/ribavirine à 800-1 400 mg

	Négative			Positive		
	Aucune réponse à la semaine de traitement	Aucune réponse soutenue	Valeur prédictive	Réponse à la semaine de traitement	Réponse soutenue	Valeur prédictive
Génotype 1*						
À la semaine 4** (n = 950)						
Taux d'ARN du VHC négatif	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
Taux d'ARN du VHC négatif ou diminution de ≥ 1 log de la charge virale	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
À la semaine 12** (n = 915)						
Taux d'ARN du VHC négatif	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
Taux d'ARN du VHC négatif ou diminution de ≥ 2 log de la charge virale	206	205	s. o.†	709	402	57 % (402/709)

* : Les patients infectés par le génotype 1 recevaient un traitement pendant 48 semaines

** : Les résultats présentés ont été recueillis au même moment. Certains résultats peuvent manquer ou être différents à la semaine 4 et à la semaine 12.

† : Les critères suivants ont été utilisés dans le protocole : si le taux d'ARN du VHC est détectable à la semaine 12 et qu'il y a une diminution $< 2 \log_{10}$ depuis le départ, les patients cessent de suivre le traitement. Si le taux d'ARN du VHC est détectable à la semaine 12 et qu'il y a une diminution $\geq 2 \log_{10}$ depuis le départ, il importe alors de retester le taux d'ARN du VHC à la semaine 24; s'il est détectable, cesser le traitement.

Taux de rechute

Les taux de réponse à la fin du traitement ainsi que les taux de rechute étaient plus élevés chez les patients qui recevaient l'association interféron alfa-2a péguylé/ribavirine que chez ceux qui recevaient l'un des traitements à l'interféron alfa-2b péguylé; cependant, la RVS signalée 24 semaines après le traitement était comparable entre les trois groupes de traitement.

Les facteurs prédictifs de rechute déterminés d'après un modèle de régression à variables multiples utilisant une méthode de sélection par échelons étaient semblables à ceux déterminés d'après le modèle de RVS, le schéma thérapeutique assigné étant la seule différence (Figure 1).

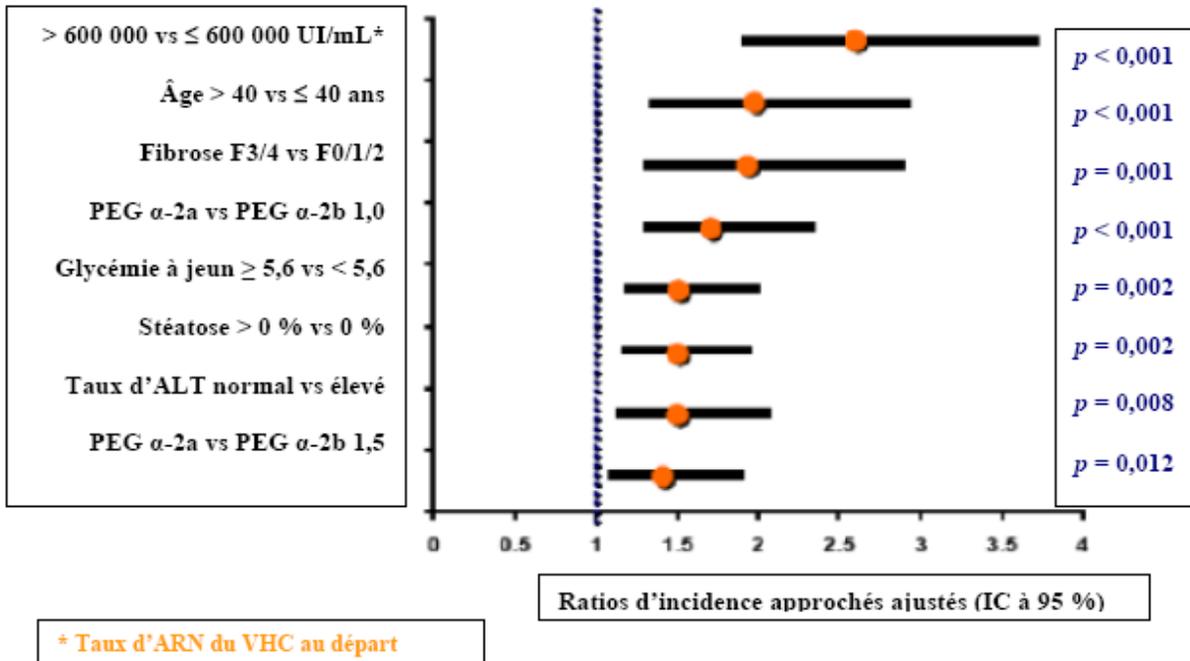


Figure 1 - Facteurs ayant une influence significative sur la rechute : Modèle de régression logistique à variables multiples utilisant une méthode de sélection par échelons

Répercussions de l'observance du traitement

Dans le cadre de l'étude IDEAL, les sujets qui observaient leur traitement (définis par l'évaluation d'observance 80/80/80 comme étant 80 % du traitement à l'interféron pégyulé et à la ribavirine [selon le schéma posologique assigné] pendant au moins 80 % de la durée du traitement) et recevaient l'association interféron alfa-2b pégyulé 1,5/ribavirine présentaient une RVS relative plus élevée (70,0 % [IC à 95 % : 65,7, 74,2]), comparativement aux sujets qui n'observaient pas leur traitement (28,9 % [IC à 95 % : 23,8, 34,0]).

Les sujets des groupes interféron alfa-2b pégyulé 1,0/ribavirine et interféron alfa-2a pégyulé/ribavirine qui observaient leur traitement présentaient aussi une RVS plus élevée que ceux qui n'observaient pas leur traitement (74,0 % [IC à 95 % : 69,6, 78,1] vs 27,2 % [IC à 95 % : 21,3, 33,1] et 61,4 % [IC à 95 % : 57,2, 65,5] vs 32,8 % [IC à 95 % : 27,4, 38,1], respectivement).

Prédictabilité de la réponse

Comme l'indique le Tableau 18, les sujets présentant un taux indétectable d'ARN du VHC à la semaine de traitement 4 qui recevaient l'interféron alfa-2b pégyulé à 1,5 mg/kg/semaine présentaient une RVS de 92,2 %. Aux semaines 12 et 24, les réponses étaient de 80,6 % et de 73,0 %, respectivement. La valeur prédictive positive (VPP) était plus élevée dans le groupe interféron alfa-2b pégyulé 1,5/ribavirine que dans le groupe interféron alfa-2b pégyulé 1,0/ribavirine et le groupe interféron alfa-2a pégyulé/ribavirine, mais la RVS signalée 24 semaines après la fin du traitement était similaire pour les trois groupes de traitement (Tableau 13).

Tableau 18 - Valeur prédictive positive aux semaines de traitement 4, 12 et 24

Visite	% (nombre) de sujets	
	PEG2b 1,5/R	
	VPP	IC à 95 %
Réponse virologique rapide : indétectable à la semaine de traitement 4	92,2 (107/116)	87,4, 97,1
RVP complète : indétectable à la semaine de traitement 12 ^a	80,6 (328/407)	76,7, 84,4
RVP partielle : réduction de ≥ 2 log, détectable à la semaine de traitement 12 et indétectable à la semaine de traitement 24	44,6 (70/157)	36,8, 52,4
Indétectable à la semaine de traitement 24	73,0 (379/519)	69,2, 76,8

IC = intervalle de confiance

VPP = valeur prédictive positive

PEG2b 1,5/R = interféron alfa-2b péguylé à 1,5 µg/kg/semaine plus ribavirine

RVP = réponse virologique précoce

a : Analyse de sensibilité de la VPP à la semaine 12 : les patients pour lesquels il manquait des données à la semaine 24 étaient compris dans l'analyse si la VPP était indétectable à la semaine de traitement 12 et à la semaine de traitement 48 : à la semaine de traitement 12, la VPP est de 82 %, de 84 % et de 76 % pour les groupes PEG2b 1,5/R, PEG2b 1,0/R et PEG2a/R.

Nota : Le taux d'ARN du VHC à la semaine de traitement 4 était indépendant de celui obtenu à la semaine de traitement 12.

Essai 3 (EPIC) : reprise du traitement chez les patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement (cas de rechute et patients qui n'ont pas répondu au traitement)

Renseignements démographiques et méthodologie de l'essai

Dans le cadre d'un essai à un seul volet, des patients adultes atteints de formes modérée à grave de fibrose qui avaient déjà connu l'échec d'un traitement associatif composé d'interféron alpha (péguylé ou non péguylé) et de ribavirine, y compris des patients qui n'avaient pas répondu au traitement et des cas de rechute, ont repris le traitement à l'interféron alfa-2b péguylé à raison de 1,5 µg/kg administré par voie sous-cutanée une fois par semaine en association avec une dose de ribavirine ajustée en fonction du poids (800 -1 400 mg/jour, par voie orale). Les patients qui n'avaient pas répondu au traitement (n = 1 401) étaient définis comme étant des patients séropositifs à l'égard de l'ARN du VHC à l'issue d'un traitement d'une durée minimale de 12 semaines. Les cas de rechute (n = 647) étaient définis comme étant des patients séronégatifs à l'égard de l'ARN du VHC à l'issue d'un traitement d'une durée minimale de 12 semaines, mais qui avaient subi une rechute après le suivi post-traitement.

Au total, 2 312 patients étaient admissibles à l'analyse d'innocuité, alors que 2 293 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. En outre, 943 patients (41 %) ont mené le traitement associatif à terme et ont donc été traités durant 48 semaines. En tout, 1 061 cas (46 %) ont été classés parmi les échecs de traitement virologique après 12 semaines. Ces patients ont été retirés de l'étude avant la semaine 18, après quoi ils étaient admissibles à participer à d'autres études. Finalement, 308 patients (13 %) ont été retirés de l'essai pour d'autres raisons.

Tableau 19 - Résumé des renseignements démographiques et de la méthodologie de l'essai EPIC

N° de l'essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets	Âge moyen	Sexe	Catégorie fibrose METAVIR
P02370	Essai ouvert	<p>Posologie : PEG2b à 1,5 µg/kg 1 f.p.s. en association avec de la R à 800 - 1 400 mg/jour</p> <p>Voie d'administration : - PEG2b : sous-cutanée - R : voie orale</p> <p>Durée : Jusqu'à 48 semaines</p>	n = 2 312	49,2 ans	<p>Hommes : 1 650</p> <p>Femmes : 662</p>	<p>F2 : 658</p> <p>F3 : 676</p> <p>F4 : 974</p>

PEG2b à 1,5/R = interféron alfa-2b pégyulé à 1,5 µg/kg/semaine plus ribavirine
R = ribavirine

Résultats de l'essai

La réponse au traitement était définie comme étant un taux indétectable d'ARN du VHC 24 semaines suivant l'instauration du traitement (Tableau 20).

Tableau 20 - Taux de réponse dans le cadre de la reprise du traitement chez des patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement

	PEG2b à 1,5 µg/kg une fois par semaine Ribavirine à 800-1 400 mg /jour	Intervalle de confiance à 99 % %
Réponse globale ^{1,2}	21,7 % (497/2 293)	19,5, 23,9
Génotype 1	14,6 % (270/1 846)	12,5, 16,7
Génotype 2	58,7 % (44/75)	44,0, 73,3
Génotype 3	54,5 % (159/292)	46,9, 62,0
Génotype 4	28,4 % (19/67)	14,2, 42,5

PEG2b = interféron alfa-2b pégyulé

1 : Le taux plasmatique d'ARN du VHC est dosé à l'aide d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative fondée sur la recherche effectuée par un laboratoire central.

2 : Dans neuf cas, l'information sur le génotype était manquante ou le sujet était porteur d'autres génotypes.

Tableau 21 - Taux de réponse virologique soutenue selon les caractéristiques initiales des patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement

Génotype du VHC/ Cote de fibrose METAVIR	Réponse virologique soutenue chez les patients du groupe Efficacité générale qui ont déjà présenté une réponse, sauf les sujets de la catégorie « échec du traitement » et ceux qui ont reçu une monothérapie					
	Sujets qui n'ont pas répondu au traitement			Cas de rechute		
	% interféron alpha/R (nombre de patients)	% PEG2a/R (nombre de patients)	% PEG2b/R (nombre de patients)	% interféron alpha/R (nombre de patients)	% PEG2a/R (nombre de patients)	% PEG2b/R (nombre de patients)
Total	17,5 (158/903)	5,6 (11/196)	6,8 (19/280)	43,3 (130/300)	33,5 (55/164)	32,2 (58/180)
Gén. 1 du VHC	12,9 (98/761)	2,8 (5/178)	5,5 (14/253)	32,2 (67/208)	19,2 (20/104)	25,9 (36/139)
F2	17,8 (36/202)	3,8 (2/52)	7,7 (5/65)	41,8 (33/79)	26,5 (9/34)	36,8 (14/38)
F3	16,3 (38/233)	2,4 (1/42)	4,3 (3/70)	27,6 (16/58)	10,3 (3/29)	28,9 (11/38)
F4	7,4 (24/325)	2,4 (2/84)	5,1 (6/118)	25,7 (18/70)	19,5 (8/41)	17,5 (11/63)
Gén. 2/3 du VHC	48,6 (53/109)	35,7 (5/14)	35,7 (5/14)	66,7 (54/81)	57,4 (31/54)	55,3 (21/38)
F2	67,6 (23/34)	50 (1/2)	57,1 (4/7)	76 (19/25)	50,0 (5/10)	75 (6/8)
F3	39,3 (11/28)	33,3 (2/6)	50 (1/2)	66,7 (18/27)	61,5 (8/13)	62,5 (10/16)
F4	40,4 (19/47)	33,3 (2/6)	0 (0/5)	58,6 (17/29)	58,1 (18/31)	35,7 (5/14)
Gén. 4 du VHC	17,2 (5/29)	33,3 (1/3)	0 (0/12)	87,5 (7/8)	60 (3/5)	33,3 (1/3)

R = ribavirine
PEG2a = interféron alfa-2a péguylé
PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

Les réponses virologiques soutenues étaient plus fréquentes parmi les patients dont les caractéristiques initiales étaient faciles à traiter (génotypes 2/3 du VHC, F2), comparativement à ceux dont les caractéristiques étaient difficiles à traiter (génotype 1 du VHC, F4). Les patients qui présentent les caractéristiques suivantes sont moins susceptibles de bénéficier de la reprise du traitement après l'échec d'un cycle de traitement associatif : les patients qui n'ont pas présenté de réponse au traitement précédent, ceux qui ont déjà reçu un traitement à l'interféron péguylé, ceux qui présentent une fibrose en pont ou une cirrhose importante et ceux qui sont infectés par le génotype 1 du VHC.

Dans l'ensemble, le taux plasmatique d'ARN du VHC était indétectable chez environ 36 % des sujets qui ont reçu un traitement associatif composé d'interféron alpha (péguylé ou non péguylé) et de ribavirine à la semaine 12 du traitement. Dans ce sous-groupe, le taux de RVS était d'environ 56 %. Les facteurs prédictifs de la réponse dans ce sous-groupe étaient le stade de fibrose, la charge virale au départ et le génotype. Les patients dont le stade de fibrose était bas, ceux dont la charge virale était réduite au départ, et ceux qui étaient porteurs du génotype 2 ou 3 étaient plus susceptibles d'obtenir une RVS. Les patients dont le taux d'ARN de VHC était indétectable à la semaine 12 de l'essai et qui avaient déjà reçu un traitement composé d'interféron alfa-2b péguylé et de ribavirine ont obtenu des taux de RVS semblables à ceux des patients qui avaient déjà reçu un traitement composé d'interféron alfa-2a péguylé et de ribavirine [50,7 % (76/150), IC à 99 %, 40,2, 61,2 et 50,0 % (61/122), IC à 99 %, 38,3, 61,7, respectivement]. Les données sur les patients dont le taux d'ARN du VHC était indétectable à la semaine 12 et qui ont obtenu une RVS lors de la reprise du traitement, présentées selon les caractéristiques initiales, sont résumées dans le tableau 22.

Tableau 22 - Taux de réponse lors de la reprise du traitement chez des patients qui ont déjà connu l'échec d'un traitement

Patients dont le taux d'ARN du VHC était indétectable à la semaine 12 du traitement et qui ont obtenu une réponse virologique soutenue lors de la reprise du traitement					
	Interféron alpha/R		Interféron alfa pégyulé/R		Population totale*
	% de réponse à la semaine 12 (n/N)	% de RVS (n/N) IC à 99 %	% de réponse à la semaine 12 (n/N)	% de RVS (n/N) IC à 99 %	% de RVS (n/N) IC à 99 %
Total	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5, 23,9
Patients qui ont répondu					
Rechute	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Génotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Génotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
Patients qui n'ont pas répondu	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2, 15,9
Génotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7, 12,1
Génotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Génotype					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
Cote de fibrose METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Charge virale au départ					
Charge virale élevée (> 600 000 UI/mL)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1, 19,1
Charge virale faible (≤ 600 000 UI/mL)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

R = ribavirine

RVS = réponse virologique soutenue

Les patients qui n'ont pas répondu au traitement sont ceux qui ont obtenu une réponse sérique/plasmatique positive à l'égard de l'ARN du VHC à l'issue d'un traitement d'une durée minimale de 12 semaines. Le taux plasmatique d'ARN du VHC est dosé à l'aide d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative fondée sur la recherche effectuée par un laboratoire central

*La population en intention de traiter comprend 7 patients dont il était impossible de confirmer si le traitement précédent avait duré au moins 12 semaines.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Ribavirine : La ribavirine est un analogue de synthèse des nucléosides qui exerce une action *in vitro* contre certains virus à ARN et à ADN. Aux concentrations physiologiques, ni la ribavirine ni ses métabolites nucléotidiques intracellulaires n'ont montré d'action inhibitrice contre les enzymes spécifiques du VHC, ni contre la réplication du VHC. La ribavirine ne s'incorpore ni à l'ADN ni à l'ARN et le traitement par la ribavirine ne favorise pas en soi la synthèse endogène d'interférons alpha.

Interféron alfa-2b péguylé : Dans le cadre d'un essai comportant l'administration de doses croissantes uniques, on a évalué les propriétés pharmacodynamiques de l'interféron en examinant les variations de la température buccale, des taux de protéines effectrices, comme la néoptérine sérique et la 2'5'-oligoadénylate synthétase (2-5 oligoA synthétase), et le nombre de globules blancs et de neutrophiles. Chez les sujets qui avaient reçu de l'interféron alfa-2b péguylé, on a observé une légère élévation de la température corporelle liée à la dose administrée; la température la plus élevée et la variation la plus marquée (38,0 °C et 2,0 °C, respectivement) ont été relevées dans le groupe traité à raison de 0,7 µg/kg. À titre de comparaison, la température corporelle la plus élevée et la variation la plus importante par rapport aux valeurs de départ s'élevaient en moyenne à 38,6 °C et à 2,7 °C respectivement chez les sujets qui avaient reçu de l'interféron alfa-2b (10 x 10⁶ UI).

L'administration d'interféron alfa-2b péguylé a entraîné une élévation du taux de néoptérine sérique proportionnelle à la dose administrée et une augmentation du taux de 2-5 oligoA synthétase (sans que l'on ait pu établir avec certitude une relation entre le taux et la dose administrée). L'administration d'interféron alfa-2b a causé l'élévation des taux de ces deux protéines effectrices. On a également constaté que l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé et d'interféron alfa-2b avait des effets semblables sur les paramètres hématologiques (nombre de globules blancs, de neutrophiles et de plaquettes). Pendant l'essai comportant l'emploi de doses multiples croissantes, on a observé une baisse du taux sérique d'ARN du VHC après l'administration d'interféron alfa-2b péguylé.

Ribavirine et interféron alfa-2b péguylé : Les études réalisées à ce jour n'ont pas permis d'élucider le mécanisme par lequel l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine agissent en synergie contre le virus de l'hépatite C chronique et qui pourrait expliquer la supériorité d'efficacité de cette association thérapeutique sur l'un ou l'autre des médicaments administrés seuls.

Pharmacocinétique

Ribavirine : La ribavirine est rapidement absorbée à la suite de son administration par voie orale (t_{\max} moyen = 1,5 heure). Cette absorption est suivie d'une distribution rapide et de phases d'élimination lentes (à la suite de l'administration d'une dose unique, les demi-vies d'absorption, de distribution et d'élimination sont de 0,05, de 3,73 et de 79 heures respectivement). La ribavirine est bien absorbée, environ 10 % seulement d'une dose radiomarquée étant excrétée dans les fèces. Cependant, comme elle subit un métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité absolue se situe entre 33 et 64 %. Le volume apparent de distribution est d'environ 5 000 L, ce qui reflète la distribution étendue de la ribavirine.

L'accumulation de la ribavirine dans les espaces non plasmatiques a surtout été étudiée sur les globules rouges et on a conclu qu'elle dépendait principalement d'un transporteur nucléosidique équilibrant de type e_s . Ce type de transporteur se retrouve sur pratiquement tous les types de cellules, ce qui explique sans doute le grand volume de distribution de ce composé. La biotransformation de la ribavirine se fait par deux voies : 1) une voie réversible de phosphorylation, 2) une voie de dégradation par déribosylation et hydrolyse des amides qui aboutit à la formation d'un métabolite, le triazole carboxamide. La ribavirine et ses métabolites, le triazole carboxamide et l'acide triazole carboxylique, sont excrétés par voie rénale. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Les C_{\max} montrent que l'accumulation plasmatique de la ribavirine est 4,7 fois plus élevée après l'administration de doses répétées durant 6 semaines qu'après la prise d'une dose unique, mais il est possible que l'état d'équilibre n'ait pas été atteint au bout de 6 semaines. L'administration par voie orale de 600 mg de ribavirine 2 f.p.j. s'est traduite par une concentration plasmatique moyenne de 2 200 ng/mL (37 %). On a établi la demi-vie d'élimination à environ 298 heures après l'arrêt de l'administration du composé, ce qui reflète probablement sa lente élimination des espaces non plasmatiques.

Une étude de pharmacocinétique a été effectuée à partir d'un échantillon de concentrations sériques mesurées au cours des divers essais cliniques sur l'efficacité. Le modèle de clairance a montré que le poids corporel, le sexe, l'âge et le taux sérique de créatinine étaient les principales covariables. On a estimé la clairance de la ribavirine obtenue avec le modèle final à 21,1 L/h chez les hommes et à 17,7 L/h chez les femmes. Ces estimations sont très proches de celles obtenues à la suite d'un échantillonnage plus systématique des concentrations plasmatiques mesurées lors de l'étude du comportement pharmacocinétique de doses répétées (environ 23 L/h). Chez les hommes, la clairance était environ 20 % plus élevée que chez les femmes. La clairance augmentait en fonction du poids corporel et diminuait chez les sujets de plus de 40 ans. La portée clinique des effets de ces covariables sur la clairance de la ribavirine reste limitée en raison de l'importante variabilité résiduelle qui n'a pas été prise en compte dans ce modèle. La comparaison des concentrations avec les variables pharmacodynamiques a montré une relation positive avec le nadir d'hémoglobinémie ou le pourcentage de variation de celle-ci par rapport aux valeurs de départ, bien que ces données aient présenté une grande variabilité. Les concentrations moyennes notées chez les sujets ayant répondu au traitement et chez ceux n'ayant pas répondu au traitement étaient en général similaires, quoique, là aussi, caractérisées par une grande variabilité.

La prise de la ribavirine avec un repas à forte teneur en gras a augmenté la biodisponibilité de ce médicament (hausse de 70 % de l'ASC_t et de la C_{max}).

La ribavirine n'est pas un substrat des enzymes que sont les cytochromes P450, pas plus qu'elle n'est un inducteur ou un inhibiteur de ces enzymes. On n'a pas étudié la pharmacocinétique de la ribavirine chez la personne âgée ni chez l'enfant.

Interféron alfa-2b péguylé : Le bilan pharmacocinétique de l'interféron alfa-2b péguylé administré par injection sous-cutanée, qui a été établi au cours d'une seule étude, est résumé au tableau 23 qui suit. Les paramètres pharmacocinétiques de l'interféron alfa-2b non péguylé (INTRON A^{MD}) sont indiqués dans ce tableau aux fins de comparaison.

Tableau 23 - Valeur moyenne (% de coefficient de variation) des paramètres pharmacocinétiques relevés chez l'humain après l'administration d'interféron alfa-2b péguylé en dose unique

Composé	Dose (µg/kg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	ASC _{tr} (pg×h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl/F (mL/h x kg)	Vd/F (L/kg)
PEG2b ^a	0,5	295 (26)	37 (46)	16 000 (32)	27,2 ^b	23,0 ^b	0,89 ^b
	1	554 (38)	31 (45)	41 400 (25)	33,4 (33)	21,9 (17)	1,07 (39)
	1,5	785 (47)	44 (22)	63 300 (43)	28,2 (27)	25,0 (40)	1,08 (57)
	2	1 710 (39)	15 (35)	105 000 (26)	31,6 (17)	18,8 (29)	0,86 (31)
Moyenne			-	-	30,7	22	0,99
Plage	-	-	-	-	27,2-33,4	18,8-25,0	0,86-1,08

interféron alfa-2b ^c	Dose (MUI)	C _{max} (IU/mL)	T _{max} (h)	ASC _{tr} (UI x h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl/F (mL/h x kg)	Vd/F (L/kg)
	3 MUI 3 f.p.s.	14,4 (30)	8 (27)	134 (31)	4,28 (24) ^d	231,2 (22) ^d	1,40 (35) ^d

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

^a n = 6, sauf pour ^b, où n = 2; ^c n = 16 sauf pour ^d, où n = 6.

Comme on peut le constater, la demi-vie (t_{1/2}) d'élimination de l'interféron alfa-2b péguylé est beaucoup plus longue que celle de l'interféron alfa-2b (30,7 et 4,28 heures respectivement). L'interféron alfa-2b péguylé est éliminé beaucoup plus lentement (clairance de 22,0 mL/h x kg) que l'interféron alfa-2b (231,2 mL/h x kg), comme en témoigne sa demi-vie plus longue.

Administrés par voie sous-cutanée, l'interféron alfa-2b péguylé et l'interféron alfa-2b sont rapidement absorbés, leur demi-vie d'absorption moyenne (t_{1/2k_a}) s'élevant à 4,6 et 2,3 heures respectivement. Cependant, du fait de la persistance de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), le délai d'obtention du pic plasmatique (T_{max}) de l'interféron alfa-2b péguylé est plus long (plage de 15 à 44 heures) que celui de l'interféron alfa-2b (moyenne de 8 h).

Une fois absorbé, l'interféron alfa-2b péguylé se maintient à la concentration sérique maximale pendant 48 à 72 heures après l'administration. En revanche, le taux sérique moyen de l'interféron alfa-2b diminue rapidement après l'obtention de la concentration maximale.

La C_{max} et l'ASC relatives à l'interféron alfa-2b péguylé augmentent proportionnellement à la dose administrée. Le volume de distribution apparent moyen de l'interféron alfa-2b est légèrement plus élevé que celui de l'interféron alfa-2b péguylé (1,4 et 0,99 L/kg respectivement), ce qui ne devrait avoir aucune incidence sur le plan clinique.

L'administration de doses multiples entraîne l'accumulation d'interférons immunoréactifs. Toutefois, l'activité biologique n'augmente que modérément, comme en témoignent les résultats du dosage biologique.

Les processus mis en jeu dans l'élimination des interférons chez l'homme n'ont pas encore été parfaitement élucidés. La clairance rénale semble une importante voie d'élimination de l'interféron alfa-2b, puisque cette voie assure environ 80 % de la clairance apparente. D'après l'analyse de régression rétrospective du rapport Cl/F de l'interféron alfa-2b pégyulé et de la clairance de la créatinine réalisée à partir d'une base de données pondérées, on a déterminé que les reins assurent environ 30 % de la clairance apparente.

Ribavirine et interféron alfa-2b pégyulé : Au cours d'une étude de pharmacocinétique fondée sur l'administration de doses multiples, on n'a noté aucune interaction de nature pharmacocinétique entre la ribavirine et l'interféron alfa-2b pégyulé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Ribavirine

Tableau 24

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)	IC à 95 % (mg/kg)
Souris (CD-1)	M	v.o.	> 10 000	-
	M	i.p.	1 268	1 032 - 1 504
Rat (Sprague-Dawley)	M/F ^a	v.o.	5 006	4 100 - 5 913
	M/F	i.p.	1 655	1 513 - 1 796
Rat (Sprague-Dawley)	M/F	v.o.	6 030	-
	M/F	i.m.	1 700	1 510 - 1 870
Cobaye (Hartley)	M/F	i.v.	1 830	1 620 - 2 010
	M	v.o.	2 313	1 768 - 2 858
Chien (Beagle)	M	i.p.	823	706 - 941
	M	v.o.	> 480	-

^a : Sauf pour la dose de 6 310 mg/kg administrée par voie orale, il n'y avait aucun mâle et il y avait 5 femelles.

La ribavirine a présenté un faible degré de toxicité à la suite de son administration en doses uniques à des animaux. La dépression, une posture recroquevillée, un pelage rugueux, de l'ataxie, de la prostration, des tremblements et une respiration laborieuse sont les réactions qui ont suivi l'administration de doses toxiques aiguës chez la souris et le rat. La présence de matière rouge foncé dans les voies digestives des rats ayant reçu les plus fortes doses et n'ayant pas survécu est fortement évocatrice d'hémorragies attribuables à la ribavirine. On a observé les mêmes phénomènes chez le cobaye. Chez les chiens ayant reçu une dose unique pouvant aller jusqu'à 480 mg/kg, on a observé l'émission de selles molles et muqueuses, ainsi que de la diarrhée. Des vomissements et une perte pondérale passagère ont également été observés chez certains chiens recevant les doses intermédiaires. On a retrouvé des zones d'aspect ulcéreux dans la partie supérieure du duodénum chez les chiens ayant reçu une dose située entre 60 et 480 mg/kg.

Interféron alfa-2b péguylé : L'injection sous-cutanée d'interféron alfa-2b péguylé à raison de doses uniques ayant un volume restreint ($56\ 850\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ chez le rat et $60\ 410\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ chez la souris) n'a entraîné aucune manifestation de toxicité. On n'a observé aucun effet indésirable chez des primates qui avaient reçu le produit en dose unique à raison de $58\ 861\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ (mâles) et de $29\ 435\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ (guenons). Ces deux doses uniques sans effet indésirable correspondent à environ 2 943 fois (dans le cas des singes mâles) et 1 472 fois (dans celui des guenons) la dose d'INTRON A^{MD} administrée hebdomadairement à l'humain ($20\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ ou 9×10^6 UI) dans le traitement de l'hépatite C chronique. Des 4 singes qui avaient reçu une dose unique de $117\ 721\ \mu\text{g}/\text{m}^2$, un est mort et un autre a été sacrifié en raison de son état moribond. La mort était imputable à une myocardite et à un épanchement pleural vraisemblablement présents avant l'administration du produit. La cause de la mort n'a pas été établie chez l'autre singe. Parmi les événements indésirables observés chez les survivants qui avaient reçu la dose la plus forte figuraient la perte d'appétit, ainsi que la baisse de la température corporelle et de la tension artérielle.

Toxicité à long terme (subaiguë et chronique)

Ribavirine : Des études ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien et le singe en vue d'évaluer la toxicité de doses répétées de ribavirine. Chez la souris, l'administration par voie orale de doses allant jusqu'à $600\ \text{mg}/\text{kg}$ durant 90 jours s'est soldée par une mortalité proportionnelle à la dose dans les groupes ayant reçu de fortes doses (300 et $600\ \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$). On a observé une baisse de l'hémoglobine, de l'hématocrite ou du nombre d'érythrocytes dans tous les groupes traités. On a également observé une hausse du volume globulaire moyen et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (à la dose de $300\ \text{mg}/\text{kg}$), du nombre de plaquettes (aux doses de 150 et de $300\ \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$), de réticulocytes (à la dose de $300\ \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$), de neutrophiles, de globules rouges nucléés et des poikilocytes (à la dose de $300\ \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$). On a constaté une augmentation du poids de la rate chez les animaux traités, ainsi qu'une augmentation du poids du foie dans le groupe ayant reçu la dose de $300\ \text{mg}/\text{kg}$. Les testicules et les épидидymes des souris des groupes auxquels on avait assigné les doses de 150 , de 300 et de $600\ \text{mg}/\text{kg}$ présentaient des signes histologiques de dégénérescence bilatérale de l'épithélium germinatif testiculaire, accompagnée d'une oligospermie épидidymaire bilatérale et d'une accumulation de matière séminale dégénérée.

Aucune anomalie clinique ni mortalité liée à la ribavirine n'ont été observées chez des rats qui avaient reçu jusqu'à $120\ \text{mg}/\text{kg}$ de ribavirine par voie orale durant au moins 28 jours. La prise de nourriture et les poids corporels étaient abaissés dans les groupes recevant les doses intermédiaire et forte. On a noté une baisse liée au traitement de la masse de globules rouges en circulation, caractérisée par une baisse de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes. Le thymus des rats mâles et femelles qui recevaient la forte dose de ribavirine était de taille réduite et présentait une déplétion lymphoïde.

Au cours d'une étude de 90 jours, l'administration de ribavirine par voie orale (de 20 à $200\ \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$) à des rats a entraîné la mort de certains animaux dans les groupes recevant les doses de $15\ \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ (1 F) et de $200\ \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ (1 F/3 M). Dans le groupe recevant la dose la plus forte, les rats ont présenté une hausse des taux d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase en plus des effets du traitement sur le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le

nombre d'érythrocytes, de plaquettes et de leucocytes (aux doses de 40 à 200 mg/kg). Le cœur et la rate étaient également plus lourds chez les rats ayant reçu la dose la plus forte.

Dans le cadre d'une étude par gavage de 30 jours, on a observé une horripilation, une respiration anormale ou un comportement amorphe chez les rats qui avaient reçu jusqu'à 320 mg/kg/jour de ribavirine. Ces animaux sont morts ou ont été sacrifiés prématurément. Par ailleurs, dans les groupes auxquels on avait administré les doses de 160 et de 320 mg/kg, on a relevé les observations suivantes : posture recroquevillée, pâleur des extrémités des membres, ataxie, petite corpulence, hypothermie, perte pondérale ou diminution du gain pondéral, et diminution de la prise de nourriture. Les effets hématologiques se sont caractérisés par une baisse de l'hémoglobémie et de l'hématocrite (aux doses de 40 et de 160 mg/kg), une diminution du nombre de globules rouges et de leucocytes (à la dose de 160 mg/kg), et par une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen (aux doses de 10 et de 40 mg/kg). Les femelles du groupe ayant reçu la dose de 160 mg/kg ont affiché des hausses du taux d'AST et de la phosphatémie, ainsi qu'une baisse de la protéinémie totale, de l'albuminémie, de la créatininémie et de la calcémie. Chez les animaux du groupe auquel on avait administré la dose de 160 mg/kg, on a constaté une diminution du poids du thymus et une augmentation du poids du cœur et des poumons. À cette même dose, on a observé des altérations macroscopiques du thorax, du cœur, du foie, des poumons, du thymus et des ganglions lymphatiques, ainsi que des altérations histologiques de ces mêmes organes et glandes, mais aussi des intestins, des glandes salivaires, de la rate et des testicules. Ces mêmes observations ont été faites au cours d'une étude par gavage de 52 semaines où les rats avaient reçu jusqu'à 90 mg/kg/jour. En plus des anomalies décrites ci-dessus, le taux d'ALT était abaissé (dans les deux sexes) tout comme l'albuminémie chez les femelles. En revanche, l'albuminémie était plus élevée chez les mâles (à la dose de 90 mg/kg) entre la 4^e et la 13^e semaine et diminuée, de la 26^e à la 52^e semaine. L'analyse histopathologique a fait ressortir une déplétion de la cellularité thymique et des anomalies, possiblement secondaires, de la peau, des poumons et des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires.

Une étude de 28 jours portant sur l'administration par voie orale de doses de ribavirine de 15, de 30 ou de 60 mg/kg/jour a été réalisée chez le chien. Dans le groupe recevant la forte dose, 5 des 6 chiens sont morts ou ont dû être sacrifiés en raison de leur état moribond. Dans le groupe recevant la faible dose, la principale réaction observée était une entérite, tandis qu'on a noté une diminution du poids vif total et de la prise de nourriture surtout dans les groupes recevant les doses intermédiaire et forte. Les animaux auxquels on avait administré la dose la plus forte ont présenté une cachexie grave. Des signes d'anémie arégénérative (baisse de la masse des globules rouges en l'absence de réticulocytose) et une baisse du nombre de leucocytes ont été observés dans les groupes qui avaient reçu des doses intermédiaire et forte. Dans ces mêmes groupes, on a constaté une hypoplasie de la moelle osseuse, une déplétion lymphoïde du thymus, une vacuolisation cytoplasmique gastrique et une pigmentation granuleuse brune plus marquée de la rate. Ces mêmes anomalies ont été relevées dans deux autres études réalisées chez le chien et portant sur l'administration par voie orale de doses allant de 5 à 40 mg/kg/jour durant 30 jours et de 5 à 20 mg/kg/jour durant 52 semaines.

Des macaques de Buffon ont bien toléré des doses quotidiennes uniques de 100 mg/kg administrées par gavage durant 2 semaines. L'administration par voie intramusculaire de doses

de 30 ou de 100 mg/kg à des singes rhésus durant 10 jours a entraîné une diminution de la masse des globules rouges circulants ainsi qu'une hausse du nombre de mégacaryocytes au bout de 10 jours dans les deux groupes; ces effets étaient proportionnels à la dose et réversibles.

Interféron alfa-2b péguylé : Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses multiples chez des primates, l'injection de doses de 1 414 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ et de 4 239 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ tous les 2 jours pendant un mois a également été bien tolérée. Il a fallu sacrifier une guenon qui avait reçu la dose la plus élevée (14 126 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, tous les 2 jours) en raison de son état moribond caractérisé par la présence d'abcès dus à une infection bactérienne au point d'injection, l'hypocellularité de la moelle osseuse, l'anémie, l'hypoalbuminémie et la déplétion lymphocytaire dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques. Chez les singes survivants, on a observé des réductions liées à la dose du nombre de plaquettes, de neutrophiles, de lymphocytes et d'érythrocytes ainsi que des taux sériques de protéines, de calcium, de phosphore et de potassium. Ces concentrations tendaient à se normaliser après la deuxième semaine de traitement et sont revenues aux valeurs de départ chez les singes qui avaient reçu le produit en dose élevée et qui ont bénéficié d'une période de récupération de 4 semaines. Les résultats des analyses histopathologiques effectuées suivant le produit administré ne concernaient que la moelle osseuse et le point d'injection. Chez certains animaux qui avaient reçu l'interféron alfa-2b péguylé ou l'interféron alfa-2b, on a relevé une hypercellularité de la moelle osseuse minime ou légère, évocatrice d'un processus de régénération. Une périvasculite minime ou bénigne a été observée au point d'injection dans tous les groupes, y compris le groupe témoin (qui ne recevait que l'excipient). Toutes les altérations observées chez les singes qui recevaient de l'interféron alfa-2b péguylé étaient de nature comparable à celles qui avaient été rapportées dans le groupe traité à l'interféron alfa-2b pendant cet essai ou chez les singes qui avaient reçu de l'interféron alfa-2b dans le cadre d'études antérieures.

Le lien existant entre la dose administrée, les effets généraux et l'ASC relative à l'interféron alfa-2b après l'injection d'une dose unique dans le cadre de l'étude d'un mois menée sur des singes est illustré au tableau 25 ci-après.

Les effets toxiques généraux liés à l'emploi de 4 239 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de l'interféron alfa-2b péguylé étaient très comparables à ceux qu'entraîne l'administration de 3 105 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ d'interféron alfa-2b. L'administration de l'interféron alfa-2b péguylé a été bien tolérée, mais a entraîné des manifestations de toxicité bénigne lorsque la dose intermédiaire, c'est-à-dire 4 239 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, ou $241,6 \times 10^6$ UI/ m^2 , était utilisée. L'emploi de l'interféron alfa 2b a été bien toléré, mais s'est traduit par des manifestations de toxicité bénigne comparables lorsqu'il était administré à la dose de 3 105 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, ou $807,3 \times 10^6$ UI/ m^2 . Après une seule injection de chacune de ces doses, on a obtenu des courbes des taux plasmatiques d'interféron alfa-2b dont l'ASC était similaire (respectivement $0,675$ et $0,545 \times 10^6$ UI-équivalent \times h/mL respectivement pour l'interféron alfa-2b péguylé et l'interféron alfa-2b). Cependant, l'interféron alfa-2b péguylé s'accumule dans l'organisme après plusieurs injections à cause de sa longue demi-vie. Quand ces deux produits sont administrés en doses multiples, l'ASC consécutive à l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé à raison de 4 239 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ serait donc plus grande que l'ASC obtenue après l'injection de 3 105 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ d'interféron alfa-2b. Cette situation porte à croire que, chez le singe exposé à des doses semblables par voie générale, l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé entraînerait des effets toxiques généraux un peu moins graves que ceux de l'interféron alfa-2b.

Tableau 25 - Corrélation entre la dose administrée et les effets généraux

Médicament testé	Dose ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	Dose ($\times 10^6 \text{ UI}/\text{m}^2$)	ASC/(I) ^c $\times 10^6 \text{ UI-équivalent} \times \text{h}/\text{mL}$ (après l'injection d'une seule dose)	Effet
PEG2b ^a	1 414	80,6	0,284	Bonne tolérance, légère toxicité
PEG2b	4 239	241,6	0,675	Bonne tolérance, effets minimes
PEG2b	14 126	805,2	2,22	Bonne tolérance, légère toxicité, perte pondérale modérée
Interféron alfa-2b ^b	3 105	807,3	0,545	Sacrifice d'une femelle moribonde; effets modérés chez les autres animaux

PEG2b = interféron alfa-2b péguylé

a : Fondé sur une activité spécifique s'élevant à $0,57 \times 10^8 \text{ UI}/\text{mg}$ de protéine

b : Fondé sur une activité spécifique s'élevant à $2,6 \times 10^8 \text{ UI}/\text{mg}$ de protéine

c : D'après les résultats d'un dosage immunoenzymatique (ELISA)

Interféron alfa-2b et ribavirine : Deux études d'une durée de un mois, l'une ayant porté sur les manifestations toxiques et l'autre, sur les manifestations toxiques et les neutrophiles, ont été réalisées chez des macaques de Buffon auxquels on avait administré de l'interféron alfa-2b péguylé et de la ribavirine. Au cours de ces deux études, les singes recevaient un jour sur deux de l'interféron alfa-2b péguylé par injections sous-cutanées ($5\,494 \mu\text{g}/\text{m}^2$) administré seul ou avec une dose quotidienne de ribavirine par voie orale (50 ou 75 mg/kg, par gavage).

Les principaux effets observés pendant l'étude de toxicité de un mois (perte pondérale liée à une inappétence et diminution du nombre d'érythrocytes et de leucocytes imputable à une dépression réversible de la fonction médullaire osseuse) ont été ceux auxquels on s'attendait étant donné les effets biologiques bien connus de ces deux médicaments. Cinq singes (un ayant reçu de l'interféron alfa-2b péguylé seulement, un ayant reçu l'association médicamenteuse à faible dose et trois auxquels on avait administré l'association médicamenteuse à forte dose) ont dû être euthanasiés en raison de leur état moribond. Cet état n'était pas un effet direct des médicaments administrés, mais plutôt le résultat d'infections opportunistes. L'effet de l'interféron alfa-2b péguylé sur le nombre de neutrophiles vient corroborer la conclusion selon laquelle une diminution de la résistance de l'hôte aux infections aurait favorisé la morbidité et la mortalité. Au cours de l'étude de postobservation, on n'a pas observé un tel taux de morbidité imputable aux infections opportunistes malgré l'utilisation de schémas posologiques semblables.

Dans le cadre de l'étude de un mois ayant porté sur la toxicité et les neutrophiles, l'administration de ribavirine (à raison de 75 mg/kg) et d'interféron alfa-2b péguylé (à raison de 350, de 1 400 ou de 5 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) s'est soldée par l'exacerbation des effets biologiques généralement observés avec chacun de ces médicaments pris séparément. Ces effets comprenaient une perte pondérale causée par de l'inappétence et une diminution du nombre d'érythrocytes et de leucocytes imputable à une dépression réversible de la fonction médullaire osseuse (interféron alfa-2b péguylé) ou une hémolyse extravasculaire (ribavirine). Les trois schémas posologiques ont en outre entraîné des altérations de la moelle osseuse qui se sont surtout produites chez les mâles ayant reçu l'association médicamenteuse à forte dose. On n'a constaté aucun effet que l'on aurait pu imputer aux médicaments sur les neutrophiles. Un singe est mort d'une pneumonie de déglutition vraisemblablement exacerbée par la neutropénie.

Cancérogénicité

Ribavirine : Une étude d'une durée de 18 mois effectuée par gavage chez la souris a indiqué que la ribavirine n'est pas oncogène à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour. Les altérations hématologiques et spléniques observées montrent que la ribavirine a été absorbée à des taux suffisants pour causer des réactions défavorables et que la gravité de ces effets était proportionnelle à la dose. Une étude de 2 ans effectuée par gavage chez le rat a montré que la ribavirine était dépourvue de pouvoir oncogène lorsqu'elle était administrée à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour.

Des études types de carcinogénicité ont été réalisées chez des rongeurs qui n'étaient que faiblement exposés à la ribavirine comparativement aux humains en contexte de traitement (facteur de 0,1 chez le rat et de 1 chez la souris); elles n'ont pas mis en évidence la tumorigénicité de cette substance. De plus, lors d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines ayant pour modèle la souris hétérozygote p53 (+/-), la ribavirine n'a pas entraîné la formation de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (facteur d'exposition plasmatique par rapport à celui de l'homme : 2,5).

Interféron alfa-2b péguylé : L'étude du pouvoir carcinogène de l'interféron alfa-2b péguylé chez des rongeurs ne peut être effectuée car cet agent est dépourvu d'activité biologique chez ces animaux.

Mutagénicité

Ribavirine : Les études visant à évaluer le pouvoir mutagène de la ribavirine indiquent que ce composé peut avoir certains effets mutagènes. Dans deux épreuves indépendantes de transformation cellulaire réalisées *in vitro* sur des souches Balb/3T3, la ribavirine a provoqué une augmentation des foyers de transformation. On a également observé des effets mutagènes dans l'épreuve de mutation du lymphome de la souris. Par ailleurs, dans un test du micronoyau effectué sur la souris, on a noté la présence de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles lorsque la ribavirine était administrée à des doses situées entre 20 et 200 mg/kg. Un essai de létalité dominante réalisée chez le rat a été négatif, indiquant que s'il y avait eu mutations, elles n'auraient pas été transmises par les gamètes mâles.

Interféron alfa-2b péguylé : D'après les études menées, l'interféron alfa-2b péguylé n'a pas de pouvoir mutagène.

Reproduction et tératologie

Ribavirine : Dans une étude de fertilité (segment I), on a administré à des rats mâles 10, 40 ou 160 mg/kg/jour de ribavirine durant 9 semaines avant leur accouplement, et aux femelles, 0,3, 1,0 ou 10,0 mg/kg/jour (ces doses sont toutes inférieures à la dose quotidienne recommandée chez l'humain) 2 semaines avant leur accouplement et jusqu'au 5^e jour de gestation présumée; on n'a observé aucun effet néfaste lié au traitement sur le taux d'accouplement ni d'effets tardifs sur le développement *in utero* et postnatal de la portée.

Des rates ont reçu, par voie orale, des doses de 0,3, de 1,0 et de 10,0 mg/kg de ribavirine du 6^e au 15^e jour de gestation. En dépit d'une maternotoxicité négligeable, l'administration de la dose de 10,0 mg/kg s'est soldée par des morts embryonnaires, par une diminution de la taille des portées et du poids des fœtus, par des anomalies des viscères et du squelette, et par des variations squelettiques. Des anomalies morphologiques ont également été observées dans le groupe ayant reçu la dose de 1,0 mg/kg. Dans une deuxième étude, on a administré à des rates des doses de 0,1, de 0,3 et de 1,0 mg/kg, par voie orale, du 6^e au 18^e jour de gestation. L'administration de la dose de 1,0 mg/kg s'est accompagnée d'une baisse transitoire du gain pondéral maternel, d'une légère réduction du poids fœtal et d'une augmentation du nombre de fœtus porteurs d'anomalies et de variations squelettiques.

On a administré de la ribavirine (0, 35, 75 ou 150 mg/kg/jour) par voie orale à des souris mâles pendant 3 à 6 mois afin d'étudier l'évolution et la réversibilité de la dégénérescence testiculaire provoquée par la ribavirine. On a observé des effets sur la spermatogenèse, ceux-ci étant modérés et proportionnels à la dose administrée, y compris une réduction du nombre de spermatides testiculaires, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, une augmentation du nombre de spermatozoïdes épидидymaires anormaux, une diminution du poids des testicules, de faibles diminutions du diamètre des canalicules séminifères, une vacuolisation plus fréquente et un amincissement de l'épithélium germinatif. Une fois le traitement interrompu, tout est complètement rentré dans l'ordre après un ou deux cycles de spermatogenèse. Au cours d'une autre étude, l'administration de ribavirine par voie orale à raison de 1, de 15, de 35 ou de 75 mg/kg/jour pendant 3 mois à des souris âgées de 7 semaines s'est soldée par des diminutions du nombre de spermatides testiculaires et de spermatozoïdes de l'épididyme postérieur, ainsi que du pourcentage de spermatozoïdes normaux sur le plan morphologique. Les modifications morphologiques constituaient les paramètres d'évaluation les plus sensibles, puisque les chercheurs ont observé des différences entre les animaux traités par la ribavirine et les témoins à la dose de 15 mg/kg. Les effets sur le nombre de spermatides et sur la morphologie des spermatozoïdes se sont révélés réversibles à l'arrêt du traitement.

Une étude de toxicocinétique a été effectuée chez la lapine avec des doses de 0,3, de 1,0 et de 3,0 mg/kg, administrées par voie orale, du 6^e jour au 18^e jour de gestation. Les effets sur le produit de conception à la dose de 3,0 mg/kg se sont caractérisés par une légère hausse de la mortalité *in utero*, par une légère diminution de la taille des portées, par une diminution marquée du poids fœtal moyen et du poids de la portée et par une augmentation du nombre de fœtus probablement atteints de malformations d'après les résultats de l'examen macroscopique. Par ailleurs, l'administration, à des rates, de doses de ribavirine allant jusqu'à 1,0 mg/kg du 15^e jour de gestation jusqu'au 21^e jour suivant la parturition, n'a été associée qu'à une toxicité minime, voire nulle, chez les femelles gravides et leur progéniture.

Interféron alfa-2b péguylé : L'interféron alfa-2b a eu des effets abortifs chez *Macaca mulatta* (singes rhésus) aux doses de 7,5, de 15 et de 30 x 10⁶ UI/kg (soit 90, 180 et 360 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée de 2 x 10⁶ UI/m²). Même si l'on a constaté des avortements dans tous les groupes, seuls les groupes recevant les doses intermédiaire et forte présentaient une différence statistiquement significative par rapport aux témoins. Il est fort probable que l'interféron alfa-2b péguylé exerce les mêmes effets.

RÉFÉRENCES

1. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et coll. « A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C », *Hepatology*, vol. 34, n° 2, 2001, p. 395-403.
2. Monographie d'UNITRON^{MD} PEG (interféron alfa-2b péguylé), le 26 janvier 2005.
3. Monographie d'INTRON A^{MD} (interféron alfa-2b), le 12 janvier 2009.
4. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SD, Trepo C, et coll. « Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis ». *C. N Engl J Med* 1998;vol. 339, n° 21, p. 1493-1499.
5. Hoffmann RM, Diepolder HM, Zachoval R, Zwiebel F-M, Jung MC, Scholz S, et coll. « Mapping of immunodominant CD4+ T lymphocyte epitopes of hepatitis C virus antigens and their relevance during the course of chronic infection. » *Hepatology* 1995;vol. 21, n° 3, p. 632-638.
6. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et coll. « Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis ». *Hepatology* 1981;vol. 1, n° 5, p. 431-638.
7. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et coll. « Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C ». *N Engl J Med* 1998;vol. 339, n° 21, p. 1485-1492.
8. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et coll. « Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus ». *Lancet* 1998;vol. 352, n° 9138, p. 1426-1432.
9. Vial, T. et J. Descotes. « Clinical toxicity of the interferons ». *Drug Saf* 1994;vol. 10, n° 2, p. 115-150.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;vol. 26, n° 3, suppl. 1, p. 2-10.
11. Center for Disease Control (CDC): Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. *MMWR Recomm* 1998; vol. 47 (RR19), p. 1-39.
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et coll. « Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial ». *Lancet* 2001;vol. 358, n° 9286, p. 958-965.

13. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et coll. « Adherence to Combination Therapy Enhances Sustained Response in Genotype-1 Infected Patients with Chronic Hepatitis C ». *Gastroenterology*, 2002, vol. 123, n° 4, p. 1061-1069.
14. Gupta, S. K., P. Glue, S. Jacobs, D. Belle et M. Affrime. « Single-dose pharmacokinetics and tolerability of pegylated interferon-alpha 2b in young and elderly healthy subjects ». *Br J Clin Pharmacol* 2003; vol. 56, n° 1, p. 131-134.
15. M. Sherman, S. Shafran, K. Burak et coll. « Management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines ». *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21 (Suppl C): 25C - 34C.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



ribavirine et interféron alfa-2b pégyulé

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PEGETRON et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Lisez attentivement ce feuillet avant de commencer à utiliser PEGETRON. Il est bien important de lire ce feuillet chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PEGETRON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Vous devriez leur parler avant de commencer ce traitement et lors de vos consultations périodiques. Ce médicament n'a été prescrit que pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit d'autre. Il pourrait être dommageable pour d'autres personnes, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Adultes atteints d'hépatite C chronique qui n'ont jamais été traités ou qui ont connu l'échec d'un traitement associatif composé d'interféron alpha (pégyulé ou non pégyulé) et de ribavirine.

Les patients qui présentent les caractéristiques suivantes sont plus susceptibles de bénéficier de la reprise du traitement : les patients qui ont déjà eu une rechute, ceux qui ont déjà reçu un traitement à l'interféron (non pégyulé), ceux qui présentent un stade de fibrose bas, ceux dont la charge virale est réduite lors de l'instauration du traitement et ceux qui sont infectés par les génotypes 2 ou 3 du VHC.

Les patients qui présentent les caractéristiques suivantes sont moins susceptibles de bénéficier de la reprise du traitement : les patients qui n'ont pas présenté de réponse au traitement précédent, ceux qui ont déjà reçu un traitement à l'interféron pégyulé, ceux qui présentent une fibrose en pont significative ou une cirrhose et ceux qui sont infectés par le génotype 1 du VHC.

L'hépatite C est une maladie virale qui provoque une inflammation du foie. Chez la grande majorité des patients, elle prend la forme d'une maladie chronique qui évolue progressivement et qui peut entraîner une cirrhose, un cancer du foie et même une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique attribuable à l'hépatite C est actuellement la principale cause de greffe du foie au Canada. Le traitement par PEGETRON peut diminuer la quantité de virus de l'hépatite C dans votre sang et la ramener sous le seuil de détection des analyses de laboratoire. Toutefois, on n'a pas encore prouvé qu'il peut guérir la maladie ni prévenir les complications de l'infection.

Les effets de ce médicament :

PEGETRON se compose de deux médicaments actifs distincts : les capsules PEGETRON (ribavirine) et la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé). Les capsules PEGETRON (ribavirine) sont un agent antiviral (qui lutte contre les infections), mais quand on les administre seules, elles ne sont pas efficaces pour traiter l'hépatite C chronique. L'interféron alfa-2b pégyulé est un médicament qui aide le système immunitaire à combattre les infections. On ne sait pas exactement comment la combinaison de ces deux médicaments contribue à lutter contre l'infection par le virus de l'hépatite C.

Le traitement par PEGETRON peut réduire la quantité de virus de l'hépatite C dans le sang et la ramener sous le seuil de détection des analyses de laboratoire.

On ne sait pas encore si le traitement par PEGETRON peut guérir l'hépatite C ou prévenir ses complications, comme la cirrhose, l'insuffisance hépatique ou le cancer du foie.

On ne sait pas non plus si le traitement par PEGETRON peut empêcher une personne infectée par l'hépatite C de transmettre son infection à une autre.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre ces médicaments :

- **Si vous êtes une femme enceinte ou si votre partenaire est enceinte.**
- **Si vous planifiez une grossesse durant la période du traitement et les 6 mois suivants.**
- **Si vous devenez enceinte ou si votre partenaire devient enceinte durant le traitement.** PEGETRON peut être très nocif pour le fœtus. Votre partenaire et vous **devez donc utiliser une méthode de contraception efficace** pendant cette période.
- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients entrant dans la composition des capsules PEGETRON (ribavirine) ou de la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) ou à tout autre type d'interféron alpha (voir les étiquettes).
- Si vous souffrez d'une hépatite auto-immune (hépatite causée par des cellules de votre organisme qui se combattent les unes les autres) ou de toute autre affection du système immunitaire, ou encore si vous prenez des médicaments qui suppriment l'activité immunitaire (votre système immunitaire vous protège des infections et de certaines maladies).
- Si vous souffrez d'un problème nerveux ou mental grave.
- Si vous souffrez de troubles de la glande thyroïde qui ne sont pas bien maîtrisés par un traitement médicamenteux.
- Si vous souffrez d'une maladie du foie évoluée et non maîtrisée (à part votre hépatite C).
- Si vous souffrez d'une grave maladie des reins.
- Si vous allaitez.

Les ingrédients médicinaux :

- poudre pour solution injectable d'interféron alfa-2b pégyulé et
- capsules de ribavirine

Les ingrédients non médicinaux importants :

Chaque capsule PEGETRON (ribavirine) renferme une petite quantité de lactose.

Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la Partie 1 de la monographie du produit.

La présentation :

Capsules PEGETRON (ribavirine) et poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) en fioles

Chaque capsule PEGETRON contient 200 mg de ribavirine.

La poudre pour solution injectable PEGETRON est une poudre d'interféron alfa-2b pégyulé offerte en teneurs de 50, de 80, de 100, de 120 et de 150 µg, dans des fioles à usage unique. Avant d'être mise en solution, la poudre pour solution injectable PEGETRON peut prendre la forme d'un solide blanc, entier ou en morceaux, ou encore d'une poudre blanche. La poudre est présentée en fioles de 2 mL.

Capsules de PEGETRON (ribavirine) et poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) en dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD}.

Chaque capsule PEGETRON contient 200 mg de ribavirine.

Le dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) se présente sous la forme d'une cartouche en verre à 2 compartiments : l'un renferme la poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé PEGETRON, et l'autre, de l'eau stérile pour préparations injectables. Chaque cartouche est fournie dans un stylo servant à la reconstitution, à la préparation de la dose et à l'administration sous-cutanée. Le dispositif pour usage unique est offert en concentrations de 50, 80, 100, 120 et 150 µg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Certaines personnes deviennent déprimées lorsqu'elles prennent PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) seul ou en association avec la ribavirine, et, dans certains cas, les personnes songeaient à poser des gestes menaçant la vie des autres, avaient des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé vers les autres). Certains patients se sont suicidés. Assurez-vous d'obtenir des soins d'urgence si vous remarquez que vous devenez déprimé, que vous avez des idées suicidaires ou que votre comportement change. Vous pourriez demander à un membre de votre famille ou à un ami proche de vous aider à surveiller l'apparition de tout signe de dépression ou tout changement de votre comportement.

Que dois-je absolument savoir sur le traitement par PEGETRON?

1. **Le traitement par PEGETRON peut être très nocif pour un fœtus.**
 - **Si vous êtes enceinte, ou si votre partenaire est enceinte, vous ne devez pas prendre le traitement d'association composé des capsules PEGETRON (ribavirine) et de la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé).**
 - **Vous ne devez pas planifier de grossesse pendant que vous ou votre partenaire êtes sous traitement, ni durant les 6 mois qui suivent la fin de ce traitement.**
 - **Si vous êtes une femme et que vous devenez enceinte, ou encore, si votre partenaire devient enceinte, durant le traitement ou durant les 6 mois qui le suivent, vous devez consulter votre médecin immédiatement.**
 - **Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez vous assurer que vous n'êtes pas enceinte en vous soumettant à un test de grossesse avant de commencer ce traitement; un test de grossesse doit être répété tous les mois pendant la durée du traitement.**
 - **Les deux partenaires doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la fin du traitement. Vous devriez vous renseigner auprès de votre médecin sur les moyens d'éviter une grossesse.**
2. **Les capsules PEGETRON (ribavirine) causent de l'anémie, c'est-à-dire une diminution du nombre de globules rouges dans le sang. Cela peut être dangereux, en particulier chez les patients qui ont déjà une maladie du cœur ou des problèmes de circulation (cardiovasculaires). Si vous avez, ou avez déjà eu, un problème cardiovasculaire, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement par PEGETRON.**

Que dois-je éviter pendant que je suis le traitement par PEGETRON?

- **Que vous soyez un homme ou une femme, vous ne devez pas concevoir d'enfant** pendant que vous recevez le traitement par PEGETRON, ni durant les 6 mois qui suivent la fin de ce traitement. PEGETRON peut causer des anomalies congénitales graves, être très nocif pour l'enfant à naître ou entraîner des problèmes pendant la grossesse. **Vous devez donc utiliser une méthode de contraception efficace** durant toute cette période. Si une grossesse se produisait malgré tout, vous devrez en informer votre médecin immédiatement. Celui-ci devra la signaler au Service d'information médicale de Merck Canada Inc., au 1 800 463-5442.
- Vous ne devez vous injecter aucun médicament dont la couleur ou l'aspect vous semble anormal. Si vous remarquez le moindre changement dans l'aspect des capsules PEGETRON (ribavirine) ou de la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé), informez-en votre médecin, votre pharmacien ou un professionnel de la santé qui s'occupe de vous.
- Vous devez informer votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez.
- Vous devez demander à votre médecin si vous devez éviter d'autres choses.

Il peut arriver que les médicaments soient prescrits pour d'autres raisons que celles indiquées dans cette notice d'emballage. N'oubliez pas que votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel et que vous devez le prendre comme il vous l'a prescrit. N'en donnez jamais à d'autres personnes.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

Discutez avec votre médecin ou pharmacien AVANT de prendre PEGETRON si **vous présentez l'un des états ou problèmes médicaux suivants** :

- antécédents de crise cardiaque, ou autre problème cardiaque, parce que le traitement risque d'aggraver les problèmes cardiaques;
- troubles du sang, comme l'anémie (nombre insuffisant de globules rouges), la thalassémie (anémie méditerranéenne), la drépanocytose, parce que le traitement risque de réduire encore plus le nombre de vos globules rouges, ce qui pourrait vous causer des étourdissements ou vous affaiblir et aggraver vos problèmes cardiaques, si vous en avez;
- problèmes de reins;
- problèmes de foie (sauf l'infection par le virus de l'hépatite C);
- problèmes nerveux ou mentaux (comme la dépression, l'anxiété, etc.), parce que le traitement peut aggraver ces problèmes;
- vous avez subi une greffe d'organe pour laquelle vous devez prendre des médicaments qui empêchent votre corps de rejeter le greffon (en affaiblissant votre système immunitaire);
- maladie de la thyroïde;
- cancer;
- infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (le virus qui cause le sida);
- problèmes du système immunitaire dans le passé;
- diabète ou hypertension; il se peut que votre médecin prescrive la réalisation périodique d'un examen des yeux;
- taux élevé de graisses (comme les triglycérides ou le cholestérol) dans le sang;
- toute maladie grave touchant votre appareil respiratoire ou votre sang;
- psoriasis ou sarcoïdose, ces affections pouvant s'aggraver pendant le traitement par PEGETRON;
- prise de *shosaikoto*, un remède chinois à base d'herbes (aussi connu sous le nom de *Xiao Chai Hu Tang*), auquel cas il faudra en informer votre médecin.

Des troubles des dents et des gencives pouvant entraîner la perte des dents ont été signalés chez des patients qui recevaient PEGETRON. De plus, la sécheresse de la bouche peut endommager les dents et l'intérieur de la bouche durant un traitement prolongé par PEGETRON. Il faut donc bien se

brosser les dents deux fois par jour et subir régulièrement des examens dentaires. Des vomissements pourraient également se produire. Dans ce cas, il faudra bien vous rincer la bouche après.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec PEGETRON comprennent les suivants : médicaments métabolisés par le CYP1A2, le CYP2C8/9 et le CYP2D6, inhibiteurs de la transcriptase inverse, tels que la zidovudine et la stavudine, analogues de la purine, tels que la didanosine et l'abacavir, et traitement antirétroviral hautement actif.

L'administration concomitante de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée en raison du risque d'acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans l'organisme) et de pancréatite.

Prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez SEBIVO* (telbivudine) pour traiter l'hépatite B chronique, car ce médicament pris en concomitance avec l'interféron alfa-2b pégulé peut augmenter le risque d'apparition de neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, picotements et/ou sensation de brûlure ou douleur dans les bras et/ou les jambes). L'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous trouverez ci-dessous des instructions sur la façon de reconstituer et d'injecter la solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé). Veuillez lire ces instructions attentivement et les respecter à la lettre. Votre médecin, ou son assistant(e), vous montrera comment vous injecter la solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé). Ne vous injectez pas votre médicament à moins d'être sûr(e) de la façon de procéder et de bien comprendre toutes les exigences liées à ce mode d'administration.

Si vous utilisez les fioles, consultez la section *Poudre pour solution injectable PEGETRON en fioles*.

Si vous utilisez le stylo REDIPEN^{MD}, consultez la section *Dispositif d'administration unidose REDIPEN^{MD} PEGETRON*.

Suivez attentivement les modes d'emploi donnés.

Poudre pour solution injectable PEGETRON en fioles

Il importe d'ajouter 0,7 mL de diluant (eau stérile pour préparations injectables) dans la fiole de poudre pour administrer une dose pouvant atteindre 0,5 mL de solution. La préparation de la solution PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) s'accompagne toujours d'une légère perte, qui se produit au moment de mesurer et d'injecter le médicament. C'est pourquoi chaque fiole contient un peu plus de diluant et de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé); ainsi, la dose administrée correspond vraiment à la dose alléguée pour 0,5 mL de solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé). **La teneur alléguée est présente dans 0,5 mL de la solution reconstituée.** Ainsi, pour chaque teneur offerte, on retrouvera des concentrations respectives de 50 µg/0,5 mL, de 80 µg/0,5 mL, de 100 µg/0,5 mL, de 120 µg/0,5 mL et de 150 µg/0,5 mL après reconstitution de la solution.

Préparation de la solution PEGETRON

1. Dans un endroit confortable et bien éclairé, réunissez le matériel dont vous aurez besoin (fiole de médicament, diluant, seringue, tampons imbibés d'alcool et contenant à rebuts).
2. Vous trouverez le matériel nécessaire dans la trousse de traitement PEGETRON; placez-le sur une surface propre. La trousse contient 2 fioles de poudre pour solution injectable PEGETRON, 2 flacons d'eau stérile pour préparations injectables (1 mL/flacon) (DILUANT), 4 seringues jetables et 4 tampons imbibés d'alcool. Les seringues sont déjà munies d'une aiguille qu'il est impossible de détacher et sont réservées à un usage unique.
3. Vérifiez que la date de péremption indiquée sur la boîte de PEGETRON n'est pas passée.
4. Lavez-vous les mains soigneusement avec de l'eau et du savon, rincez-les et essuyez-les avec une serviette propre.
5. Sortez l'UNE des seringues de son emballage et mettez-la de côté.
6. Retirez le capuchon de plastique du flacon de **diluant** (eau stérile pour préparations injectables) et de la fiole de poudre pour solution injectable PEGETRON, tout en laissant le bouchon de caoutchouc et la bague d'aluminium en place.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIV

7. Nettoyez le dessus du bouchon de caoutchouc des deux contenants à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool (figure A).

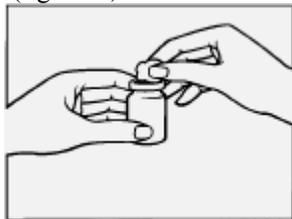


Figure A

8. Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit vers le haut et remplissez la seringue d'air en tirant le piston jusqu'à la marque correspondant à 0,7 mL (figure B).

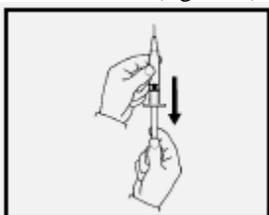


Figure B

9. Tenez le flacon de DILUANT bien droit. Ne touchez pas le bouchon que vous avez nettoyé (figure C).

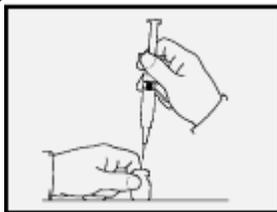


Figure C

10. Alors que le flacon repose sur une surface plane, insérez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc du contenant de diluant et injectez l'air de la seringue dans le flacon (figure D).

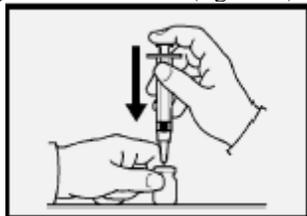


Figure D

11. En laissant l'aiguille dans le flacon, retournez d'une main le flacon à l'envers. Vous pourrez ainsi vous servir de l'autre main pour tirer le piston. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille trempe bien dans le liquide.

12. **Prélevez seulement 0,7 mL de diluant** en tirant le piston jusqu'à ce qu'il atteigne la marque de 0,7 mL (figure E). Les graduations dessinées sur la seringue indiquent la quantité de DILUANT prélevée.

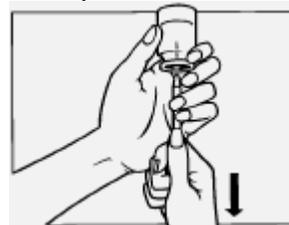


Figure E

13. Sortez l'aiguille du flacon (figure F). **Jetez le diluant non utilisé.**

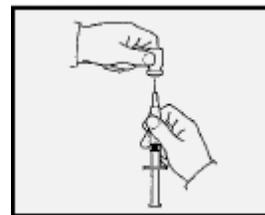


Figure F

14. Pour préparer la solution injectable PEGETRON, insérez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de PEGETRON et appuyez délicatement le bout de l'aiguille sur la paroi intérieure de la fiole (figure G).

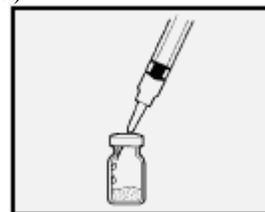


Figure G

15. Injectez **lentement** 0,7 mL de **diluant** dans la fiole de PEGETRON en dirigeant le jet de liquide sur la paroi de la fiole. **Il est préférable de ne pas viser directement le solide blanc ou la poudre blanche**, ni d'injecter le liquide rapidement, car la formation de bulles est alors plus abondante.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIV

16. Retirez l'aiguille de la fiole. Tenez fermement le manchon et faites tourner la collerette pour dégager le manchon. Faites entrer l'aiguille entièrement dans le manchon jusqu'à ce qu'elle se verrouille en position de protection. Lorsque la bande indicatrice verte de l'aiguille BD Safety-Lok[®] recouvre complètement la bande rouge et qu'un déclic se fait entendre, le manchon est verrouillé.
17. Mettez la seringue vide, toujours munie de son aiguille, dans le contenant à rebuts. Demandez à votre infirmière ou à votre pharmacien la façon de vous en débarrasser de manière adéquate. Le flacon de **diluant**, l'embout protecteur de la seringue et le tampon d'alcool souillé ne peuvent servir qu'une fois et doivent être jetés. Il faudra utiliser une nouvelle seringue pour injecter le médicament.
18. La solution sera peut-être trouble ou mousseuse pendant quelques minutes. Pour dissoudre toute la poudre, faites tourner doucement la fiole de PEGETRON (figure H). **Sans agiter**, retourner délicatement la fiole. Le contenu devrait alors être complètement dissous.



Figure H

19. Une fois la solution stabilisée, attendez que toutes les bulles aient remonté à la surface. La solution devrait être claire, avec un mince anneau de petites bulles en surface.
20. Lorsque la poudre PEGETRON sera complètement dissoute, la solution sera claire, incolore et sans particules en suspension. Examinez bien l'aspect de la solution avant de l'administrer : ne l'utilisez pas si vous voyez des particules ou si la solution n'est pas parfaitement incolore; dans ces cas, téléphonez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

21. La solution sera prête à injecter dès qu'elle aura atteint la température ambiante (**au bout de 10 minutes environ**). Comme le produit ne contient ni agents de conservation ni agents antimicrobiens, il est préférable de prélever la dose prescrite aussitôt que la solution est prête.

Prélèvement de la dose de PEGETRON

22. Une fois la poudre PEGETRON complètement dissoute, nettoyez de nouveau le bouchon de caoutchouc de la fiole à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
23. Sortez une autre seringue de son emballage. Vous vous en servirez pour vous injecter le médicament.
24. Retirez l'embout protecteur de l'aiguille et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'à la marque (en mL) qui correspond à la dose prescrite par votre médecin (figure I).

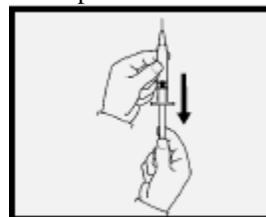


Figure I

25. Tenez la fiole de PEGETRON bien droite. **Ne touchez pas** le bouchon de caoutchouc que vous avez nettoyé (figure J). Alors que le flacon repose sur une surface plane, insérez l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de PEGETRON et injectez l'air de la seringue dans la fiole (figure K).

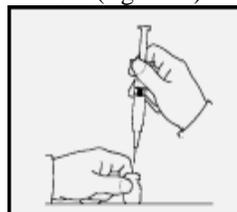


Figure J

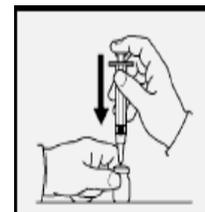


Figure K

26. En laissant l'aiguille dans la fiole, retournez d'une main la fiole à l'envers. Vous pourrez ainsi vous servir de l'autre main pour tirer le piston.
27. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille trempe dans la solution PEGETRON.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIV

28. En tenant la fiole et la seringue d'une main, tirez lentement le piston pour aspirer dans la seringue une quantité de PEGETRON légèrement supérieure à la dose prescrite par votre médecin (figure L). Les graduations dessinées sur la seringue indiquent la quantité de PEGETRON prélevée.

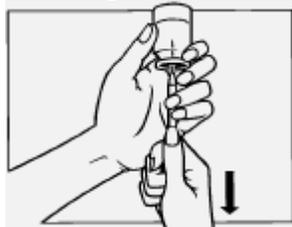


Figure L

29. Retirez l'aiguille de la fiole (figure M) et orientez-la vers le haut. N'y touchez pas. Regardez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. Si oui, tirez légèrement le piston et tapotez délicatement la seringue, l'aiguille toujours orientée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent (figure N). Ensuite, repoussez le piston lentement jusqu'à la marque de la dose prescrite.

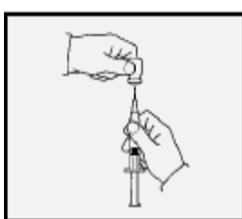


Figure M

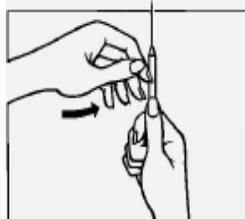


Figure N

30. Remettez l'embout protecteur sur l'aiguille et placez la seringue sur une surface plane propre. Jetez toute portion inutilisée de la solution.
31. La solution doit atteindre la température ambiante, qui peut aller jusqu'à 25 °C (77 °F). Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos mains. Vous serez alors prêt(e) à vous injecter le médicament.

Injection de la dose de PEGETRON

32. Choisissez un point d'injection.
- Les meilleurs points d'injection sont les parties de votre corps où la peau est séparée des muscles par une couche de graisse, comme vos cuisses, la partie externe du haut du bras (vous aurez peut-être besoin d'aide si vous choisissez ce point d'injection) et l'abdomen (figure O). Ne vous donnez pas d'injection dans la région qui entoure le nombril ou à la taille. Si vous êtes très mince, n'utilisez que la cuisse ou la partie externe du haut du bras comme point d'injection.

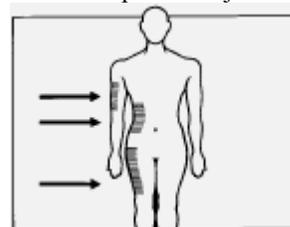


Figure O

Ne vous donnez pas d'injection dans une zone qui est rouge ou douloureuse.

Changez de point d'injection chaque fois que vous vous administrez le médicament.

N'utilisez le même point d'injection qu'après 6 ou 7 semaines.

33. Nettoyez et désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool en faisant des cercles (pendant 10 secondes environ) (figure P). Laissez sécher.

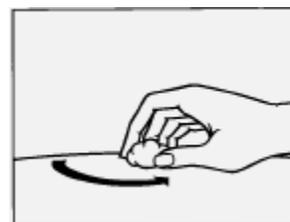


Figure P

34. Retirez l'embout protecteur de l'aiguille.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

35. Tenez la seringue entre le pouce et l'index, comme un crayon.
36. Avec l'autre main, saisissez la peau où l'injection sera faite. Formez un pli de 5 cm (2 pouces) de peau.
37. Tenez l'aiguille à un angle de 45 à 90 degrés de la peau, environ 5 cm (2 pouces) au-dessus, puis insérez l'aiguille dans la peau d'un geste sec, comme si vous lanciez une fléchette. Au moins les 3/4 de l'aiguille devraient pénétrer dans la peau (figure Q).

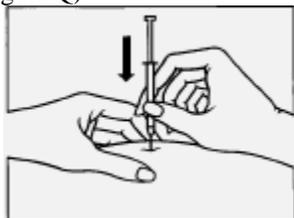


Figure Q

38. Une fois l'aiguille insérée, servez-vous de la main qui retenait la peau pour tenir le corps de la seringue.
39. Injectez le médicament en poussant lentement le piston jusqu'au fond (figure R).

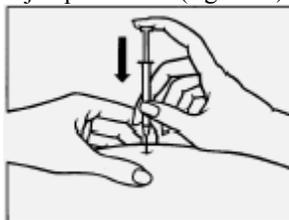


Figure R

40. Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille de la peau en tirant tout droit.
41. Si nécessaire, appuyez sur le point d'injection avec un petit pansement ou de la gaze stérile pendant quelques secondes (figure S). Ne massez pas le point d'injection.

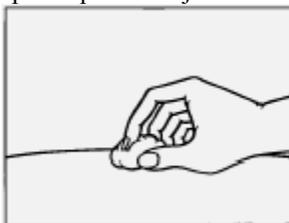


Figure S

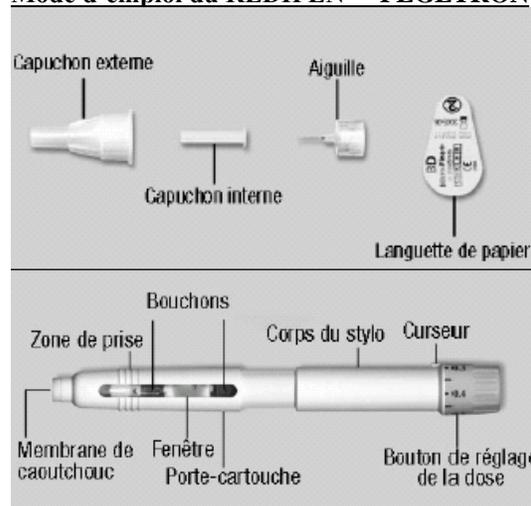
42. Si vous saignez, appliquez un pansement adhésif sur le point d'injection.

Rangement

43. Tenez fermement le manchon et faites tourner la collerette pour dégager le manchon. Faites entrer l'aiguille entièrement dans le manchon jusqu'à ce qu'elle se verrouille en position de protection. Lorsque la bande indicatrice verte de l'aiguille BD Safety-Lok* recouvre complètement la bande rouge et qu'un déclic se fait entendre, le manchon est verrouillé.
44. Mettez la seringue vide, toujours munie de son aiguille, dans le contenant à rebuts. Demandez à votre infirmière ou à votre pharmacien la façon de vous en débarrasser de manière adéquate. La fiole et le matériel utilisé pour l'injection ne peuvent servir qu'une fois et doivent être jetés. Ne laissez pas le matériel souillé ni le contenant à rebuts à la vue de tous.

Dispositif d'administration unidosé REDIPEN^{MD} PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé)

Mode d'emploi du REDIPEN^{MD} PEGETRON



Les directives suivantes expliquent comment vous devez utiliser le stylo jetable REDIPEN^{MD} PEGETRON. **Veillez lire ces directives attentivement et en entier avant d'utiliser le stylo, et suivez bien toutes les étapes.** Votre médecin ou son assistant(e) vous montrera comment vous injecter votre médicament au moyen du REDIPEN^{MD} PEGETRON. N'essayez pas de vous injecter le médicament tant que vous n'aurez pas bien compris la marche à suivre et les conditions nécessaires pour l'auto-injection.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

Le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON est conçu pour être utilisé par une seule personne et ne doit pas être partagé. Utilisez l'aiguille et les tampons imbibés d'alcool fournis dans l'emballage seulement avec le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON. Assurez-vous que la solution est à la température ambiante au moment de l'injection. Votre médecin vous aura précisé la dose à vous injecter pour votre traitement.

Remarque : La couleur du bouton de réglage du stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON est différente pour chaque teneur offerte.

Étape 1 : Mélange

Il est important de laisser le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON debout (comme l'indique la figure 1) pendant l'opération de mélange, à moins d'indication contraire.

- Sortez le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON du réfrigérateur. Laissez le médicament atteindre la température ambiante.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.
- **Placez le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON debout** dans le porte-stylo du plateau fourni dans l'emballage (le bouton de réglage de la dose doit être **en bas**) (figure 1).



Figure 1

- Vous pouvez tenir le stylo REDIPEN^{MD} par la zone de prise. Pour mélanger la poudre et le liquide, appuyez fermement vers le bas jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. Les deux bouchons devraient s'être rejoints dans la fenêtre.
- Attendez plusieurs secondes, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.
- **Tournez doucement le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON à l'envers deux fois. Ne l'agitez pas, sinon il se formerait trop de mousse.**

- En laissant le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON debout, examinez la solution PEGETRON par la fenêtre du stylo. S'il y a encore de la mousse, attendez qu'elle disparaisse. La solution devrait être claire et incolore. **N'utilisez pas le stylo si la solution est décolorée ou si elle contient des particules.**
- Tout en laissant le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON debout dans le porte-stylo, désinfectez la membrane de caoutchouc du stylo avec un tampon imbibé d'alcool.
- Prenez l'aiguille fournie dans le plateau et enlevez la languette de papier protectrice.
- **En laissant toujours le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON dans le porte-stylo**, enfoncez délicatement l'aiguille dans le stylo REDIPEN^{MD} et **vissez-la soigneusement en place** (figure 2).



Figure 2

Assurez-vous que le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON pointe vers le haut.

- **N'enlevez pas tout de suite le capuchon extérieur de l'aiguille.**
- Il se pourrait que du liquide s'écoule du capuchon, puisqu'un peu d'air a été expulsé du stylo.
- Attendez environ 5 secondes que tout soit fini.
- **Vérifiez par la fenêtre du stylo que les deux bouchons se touchent. S'ils ne se touchent pas, n'utilisez pas le stylo, car vous pourriez être incapable de régler la dose** (figure 3).

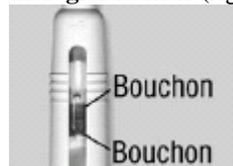


Figure 3

Étape 2 : Réglage de la dose

- Retirez le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON du porte-stylo.
- En tenant fermement le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON, tirez sur le bouton de réglage de la dose jusqu'à ce que vous voyiez des **lignes foncées** autour du stylo. Il devrait être facile de tirer sur le bouton de réglage sans forcer (figure 4).

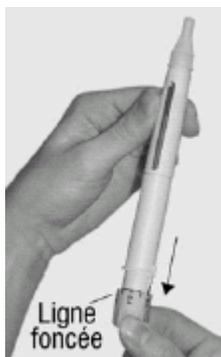


Figure 4

Remarque : N'appuyez pas tout de suite sur le bouton de réglage de la dose. Il faudra le faire seulement au moment d'injecter PEGETRON.

- Tournez le bouton de réglage jusqu'à ce que la dose qui vous a été prescrite soit alignée avec le curseur. Le bouton devrait tourner facilement sans que vous ayez à forcer (figure 5).

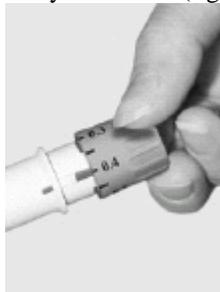


Figure 5

Remarque : S'il est difficile de tirer sur le bouton ou de régler la dose, il est inutile de forcer; n'utilisez pas ce stylo, car il pourrait ne pas fournir la dose exacte.

Étape 3 : Injection de la solution

- Choisissez le point d'injection. Le médecin vous aura déjà dit quelles parties du corps conviennent le mieux (par exemple, la cuisse ou le ventre).

Remarque : Changez de point d'injection chaque fois que vous vous administrez une dose.

- Nettoyez le point d'injection avec le deuxième tampon imbibé d'alcool.
- Enlevez le **capuchon externe de l'aiguille** (figure 6).



Figure 6

- Il pourrait y avoir du liquide autour du capuchon interne. Ce liquide ne fait pas partie de votre dose, c'est un surplus. Ce phénomène est normal, puisqu'un peu d'air a été expulsé de l'aiguille.
- Lorsque le point d'injection est sec, retirez prudemment le **capuchon interne jaune**, ce qui exposera l'aiguille.
- Tenez le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON en plaçant vos doigts autour du corps du stylo et votre pouce sur le bouton de réglage de la dose (figure 7).

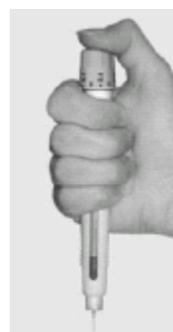


Figure 7

- Avec l'autre main, pincez la peau à l'endroit choisi pour l'injection.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIV

- Insérez l'aiguille dans la peau pincée à un angle de 45 à 90 degrés.
- Appuyez **lentement** et **fermement** sur le bouton de réglage jusqu'au bout.
- **Continuez d'appuyer sur le bouton de réglage de la dose pendant 5 secondes**, pour que toute la dose soit bien injectée.
- Retirez l'aiguille de votre peau.
- Au besoin, appuyez sur le point d'injection avec un petit pansement ou avec de la gaze stérile pendant quelques secondes.
- Ne massez pas le point d'injection. Si vous saignez, appliquez un pansement adhésif sur le point d'injection.
- Jetez le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON et son aiguille dans un contenant rigide sécuritaire.

Votre traitement sera interrompu si vous avez des problèmes graves de reins ou de foie, ou si ce genre de problème survient pendant votre traitement. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

À la lumière des résultats des essais cliniques, la dose recommandée pour la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) est de 1,5 µg/kg/semaine. Elle doit être administrée en association avec les capsules PEGETRON (ribavirine), dont la dose est fixée en fonction du poids du patient. Une fois reconstituée, la solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) doit être injectée sous la peau une fois par semaine. Les capsules PEGETRON (ribavirine) doivent être prises par voie orale, à raison de 800 à 1 400 mg par jour, en deux doses fractionnées (matin et soir) et avec de la nourriture.

Dose habituelle :

Votre médecin a fixé la dose de capsules PEGETRON (ribavirine) et de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) qui vous convenait en fonction de votre poids et du schéma thérapeutique (plan de traitement) que vous suivez pour lutter contre votre hépatite C.

Votre médecin pourra modifier la posologie ou la durée de votre traitement d'après votre réponse à ces médicaments. Il vous demandera de subir des analyses de sang périodiques qui l'aideront à déterminer si votre traitement agit et si la posologie doit être modifiée. Après 24 semaines de traitement, votre médecin devra décider si vous poursuivrez votre traitement pendant 24 autres semaines (durée totale du traitement : 48 semaines). La majorité des patients sont traités pendant 48 semaines.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIV

PATIENTS QUI N'ONT JAMAIS ÉTÉ TRAITÉS
Génotype 1 du VHC
Dose recommandée

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : 1,5 µg/kg/semaine
 Capsules PEGETRON (ribavirine) : de 800 à 1 400 mg par jour selon le poids du patient.

Recommandations posologiques[‡]

Poids du patient (kg)	Poudre pour solution injectable interféron alfa-2b péguylé		Capsules de ribavirine	
	Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format de la fiole ou du REDIPEN ^{MD} (µg/0,5 mL) ¹	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
< 40	1,5	50	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 80	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
81 à 105	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
> 105	1,5	*	1 400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)

[‡] : La dose quotidienne des capsules de PEGETRON (ribavirine) est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

¹ : Après reconstitution conformément aux directives

* : Doit être calculé en fonction du poids corporel du patient

PATIENTS QUI N'ONT JAMAIS ÉTÉ TRAITÉS
Non infectés par le génotype 1 du VHC
Dose recommandée

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : 1,5 µg/kg/semaine
 Capsules PEGETRON (ribavirine) : de 800 à 1 200 mg par jour selon le poids du patient.

Recommandations posologiques[‡]

Poids du patient (kg)	Poudre pour solution injectable interféron alfa-2b péguylé		Capsules de ribavirine	
	Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format de la fiole ou du REDIPEN ^{MD} (µg/0,5 mL) ¹	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
< 40	1,5	50	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 85	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
> 85	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)

[‡] : La dose quotidienne des capsules de PEGETRON (ribavirine) est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

¹ : Après reconstitution conformément aux directives

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT**PATIENTS QUI ONT CONNU L'ÉCHEC D'UN TRAITEMENT****Tous génotypes du VHC confondus****Dose recommandée**

Poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) : 1,5 µg/kg/semaine
Capsules PEGETRON (ribavirine) : 800 - 1 400 mg par jour, selon le poids du patient.

Recommandations posologiques[‡]

Poids du patient (kg)	Poudre pour solution injectable interféron alfa-2b pégyulé		Capsules de ribavirine	
	Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format de la fiole ou du REDIPEN ^{MD} (µg/0,5 mL) ¹	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
< 40	1,5	50	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 85	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
86 à 105	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
> 105	1,5	*	1 400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)

‡ : La dose quotidienne des capsules de PEGETRON (ribavirine) est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

¹ : Après reconstitution conformément aux directives

* : Doit être calculé en fonction du poids corporel du patient

Il est bien important de suivre votre schéma posologique et les instructions de votre médecin. Vous devez suivre ce traitement pendant toute la durée pour laquelle il vous a été prescrit et ne pas dépasser les doses prescrites.

Prenez les capsules PEGETRON (ribavirine) par voie orale, avec de l'eau et au moment des repas. Ne les croquez pas.

La poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) est administrée à raison de 1,5 µg/kg une fois par semaine. PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) s'administre par voie sous-cutanée, autrement dit, par injection au moyen d'une courte aiguille dans la couche de graisse située juste sous la peau. Si vous vous administrez ce produit vous-même, on vous dira comment le préparer et l'injecter.

Si vous vous administrez la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) vous-même, veuillez vous assurer que la dose qu'on vous a prescrite est clairement indiquée sur la boîte de médicament qu'on vous a remise. Vous devez vous injecter PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé) une fois par semaine, toujours le même jour. Le fait de vous injecter le médicament toujours à la même heure, une fois par semaine, peut vous aider à ne pas oublier de dose. Si vous vous rendez compte que vous auriez dû prendre votre médicament, mais que vous avez oublié, prenez votre dose immédiatement, sans la doubler pour compenser votre oubli, puis poursuivez votre traitement comme d'habitude. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien au besoin.

Surdose :

Les principaux effets du surdosage ont été une augmentation de l'incidence et de la gravité des événements indésirables signalés par suite de la prise de doses thérapeutiques de PEGETRON.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le Service d'urgence d'un hôpital ou le centre anti-poison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de capsules PEGETRON (ribavirine), prenez-la dès que vous vous en apercevez, le même jour. Si 24 heures se sont déjà écoulées, renseignez-vous auprès de votre médecin sur ce que vous devez faire. Ne doublez pas la dose suivante. Si vous oubliez de vous injecter votre dose de solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé), faites-le aussitôt que vous vous en apercevez, si possible le jour même ou le lendemain, et continuez de suivre le schéma posologique prescrit par le médecin. Si plusieurs jours se sont déjà écoulés, consultez votre médecin pour savoir ce que vous devez faire. Ne doublez pas la dose suivante.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quels sont les effets secondaires possibles de PEGETRON?

Comme n'importe quel autre médicament, PEGETRON peut occasionner des effets secondaires. Les effets secondaires mentionnés ci-dessous ne se produisent pas tous nécessairement, mais certains d'entre eux peuvent amener les patients à consulter leur médecin.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets secondaires suivants se manifeste :

- douleurs à la poitrine ou toux persistante;
- symptômes d'une réaction allergique grave (par exemple, difficulté à respirer, respiration sifflante, urticaire);
- symptômes associés à un rhume ou à une autre infection respiratoire, comme la difficulté à respirer ou la toux;
- essoufflement;
- fièvre ou frissons survenant quelques semaines après le début du traitement;
- modification des battements du cœur;
- dépression, désespoir ou pensées morbides (idées suicidaires ou tentatives de suicide);
- confusion, agressivité (parfois envers les autres), hallucinations;
- difficulté à dormir;
- maux d'estomac intenses, selles noires ou goudroneuses, présence de sang dans les selles ou l'urine, engourdissement ou picotements;
- saignements de nez abondants;
- douleurs dans le bas du dos ou au côté, difficulté à uriner ou douleur au moment d'uriner;
- troubles de la vue ou de l'audition; ou
- fatigue et pâleur inhabituelles, apparition facile de bleus sur la peau.

Les autres effets secondaires pouvant se produire pendant le traitement sont les suivants :

- irritation ou douleur au point d'injection;
- malaise généralisé caractérisé par des maux de tête, de la fatigue ou de la somnolence, des frissons, de la fièvre, des symptômes rappelant ceux de la grippe, de la faiblesse, des douleurs au côté droit près des côtes, le sentiment de ne pas être en forme, des bouffées de chaleur ou une transpiration abondante;
- pression sanguine trop haute ou trop basse;
- étourdissements, vertige ou évanouissements;
- névralgie de la langue ou de la bouche, sécheresse de la bouche, soif, perte d'appétit, perte de poids, nausées (maux de cœur),

- vomissements, maux d'estomac ou douleurs au ventre, indigestion, flatulences, diarrhée, selles molles, constipation;
- douleur ou raideur musculaire, douleur aux articulations, arthrite;
- irritabilité, anxiété, agitation, nervosité, sautes d'humeur, problèmes de concentration, perte d'intérêt pour la vie;
- perte de cheveux, changement de la texture des cheveux;
- troubles de la peau, y compris les démangeaisons, des éruptions cutanées, la sécheresse de la peau, des rougeurs ou des taches brunes sur la peau, une augmentation ou une diminution de la sensibilité au toucher, une sensibilité à la lumière, de l'eczéma, du psoriasis;
- troubles de l'appareil respiratoire, y compris un enrouement de la voix, un mal de gorge, de la toux, un écoulement nasal, une congestion nasale, une infection des sinus, une bronchite, une pneumonie;
- infection par un virus ou un champignon, herpès (bouton de fièvre); ou
- troubles menstruels.

Certains patients peuvent présenter les effets secondaires suivants : changement du goût ou de l'odorat, inflammation, infection, douleur ou sécheresse des yeux, problèmes touchant les larmes, vue brouillée, maux d'oreille, infection de l'oreille moyenne, réaction allergique, gonflement des mains et des pieds, inflammation ou saignement des gencives, abcès dentaire, plaies au rectum, perte d'intérêt pour le sexe, impuissance, irritation du vagin, migraine, goutte, altération de la fonction thyroïdienne.

De très rares cas d'accident vasculaire cérébral (événement cérébrovasculaire) ont été signalés.

Dans de très rares cas, la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b pégyulé), seule ou en concomitance avec la ribavirine, peut causer une anémie aplasique. L'anémie aplasique est une affection causée par l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer de nouveaux globules rouges, globules blancs et plaquettes. Une aplasie pure des globules rouges a aussi été signalée. Cet état se produit lorsqu'une anémie grave et subite (caractérisée par des symptômes tels une fatigue importante et un essoufflement à l'effort léger) se manifeste en raison de l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer des globules rouges.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIV

De plus, les événements suivants ont été associés au traitement par la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) : paralysie faciale (faiblesse et affaissement d'un côté du visage), réactions allergiques graves telles que œdème angioneurotique (maladie allergique de la peau caractérisée par des plaques circonscrites enflées de peau et de ses couches sous-cutanées, des membranes des muqueuses et, parfois, des organes internes), nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe (spectre d'éruptions cutanées de divers degrés de gravité incluant le décès pouvant être associé à des lésions bulbeuses dans la bouche, le nez, au niveau des paupières et sur d'autres muqueuses et d'exfoliation sur les régions touchées de la peau) et cécité.

De plus, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (trouble inflammatoire auto-immun touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière) a été associé au traitement par la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Santé mentale : dépression, idées suicidaires, hallucinations, agressivité ou confusion, troubles du sommeil ou de la concentration	√	
	Cœur : douleurs à la poitrine, pression artérielle élevée ou basse, changements dans les battements de votre cœur	√	
	Sang : faible nombre de cellules du sang qui peut entraîner un saignement ou de l'anémie	√	
	Infection : forte fièvre ou frissons, ou douleur au moment d'uriner	√	
	Thyroïde : apparition ou aggravation de troubles de la thyroïde	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Glycémie : glycémie élevée ou diabète	√	
	Colite (inflammation de l'intestin) : douleur abdominale, diarrhée sanglante, fièvre	√	
	Yeux : changement de la vision, tel qu'une baisse ou une perte de vision	√	
	Oreilles : difficulté à entendre	√	
	Poumons : difficulté à respirer, infection, pneumonie, inflammation du tissu pulmonaire, apparition ou aggravation d'hypertension artérielle dans les poumons (hypertension artérielle pulmonaire)	√	
	Apparition ou aggravation de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux disséminé, du psoriasis	√	
Femmes qui souhaitent devenir enceintes ou qui le sont			√

Si vous remarquez d'autres effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservation des emballages jumelés

PEGETRON :

Conservé les emballages jumelés renfermant les capsules PEGETRON (ribavirine) et la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

Conservation des boîtes individuelles de capsules PEGETRON (ribavirine) :

Les capsules PEGETRON (ribavirine) doivent être conservées au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F), ou à une température ambiante constante située entre 15 °C et 30 °C (entre 59 °F et 86 °F).

Conservation des boîtes individuelles de poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) :

Avant la reconstitution de la solution[†], la poudre pour solution injectable PEGETRON (interféron alfa-2b péguylé) en emballage individuel doit être conservée au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Employer immédiatement après la reconstitution à l'aide d'eau stérile pour préparations injectables. Comme la solution ne contient aucun agent de conservation, il est recommandé de l'administrer le plus tôt possible et dans un délai de 3 heures après sa reconstitution. Pour ce qui est de la dilution dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées comme en pharmacie d'hôpital, il a été montré que la stabilité chimique et physique du produit persiste pendant 24 heures à une température variant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Toute portion inutilisée doit être jetée.

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

IL EST DÉCONSEILLÉ DE CONGELER LES SERINGUES REMPLIES.

† La reconstitution d'une solution est l'action par laquelle on ajoute un liquide (diluant) à une poudre.

Conditions de stabilité et de conservation du stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON :

Le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON doit être conservé à une température se situant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Une fois la solution reconstituée, le stylo REDIPEN^{MD} PEGETRON devrait être utilisé immédiatement, mais il peut être conservé à une température de 2 °C à 8 °C (36 °F à 46 °F) pendant une période maximale de 24 heures. Ne pas congeler.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée

sur l'étiquette.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1 866 234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1 866 678-6789
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour avoir accès à ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, veuillez communiquer avec le promoteur, Merck Canada Inc., au : 1 800 463-5442.

Merck Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

PEGETRON^{MD} est une marque déposée de Schering-Plough Ltd., utilisée sous licence.

REDIPEN^{MD} est une marque déposée de Schering-Plough Canada inc.

* Les autres marques de commerce sont détenues par leurs propriétaires respectifs.

Dernière révision : Le 22 mars 2011