

# MONOGRAPHIE

**Pr**PEGASYS RBV<sup>®</sup>

PEGASYS<sup>®</sup>  
peginterféron alfa-2a injectable

Seringues préremplies : 180 µg/0,5 mL  
Flacons à usage unique : 180 µg/1 mL  
Auto-injecteur ProClick<sup>®</sup> : 180 µg/0,5 mL

Modificateur de la réponse biologique

et

COPEGUS<sup>®</sup>  
ribavirine  
Comprimés à 200 mg

Antiviral

Norme reconnue

Hoffmann-La Roche Limitée  
7070 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 5M8  
Canada

Date d'approbation :  
Le 18 novembre 2015

[www.rochecanada.com](http://www.rochecanada.com)

Numéro de contrôle de la présentation : 180199

PEGASYS RBV<sup>®</sup>, PEGASYS<sup>®</sup>, ProClick<sup>®</sup> et COPEGUS<sup>®</sup> sont des marques déposées de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisées sous licence.

© Copyright 2004-2015, Hoffmann-La Roche Limitée

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	33
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	37
ESSAIS CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	45
TOXICOLOGIE .....	46
RÉFÉRENCES .....	67
<b>PART III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>70</b>

# Pr PEGASYS RBV®

## PEGASYS®

peginterféron alfa-2a injectable

Seringues préremplies : 180 µg/0,5 mL

Flacons à usage unique : 180 µg/1 mL

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

et

## COPEGUS®

ribavirine

Comprimés à 200 mg

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Sous-cutanée	Solution en flacon : 180 µg/1,0 mL	Alcool benzylique
Sous-cutanée	Solution en seringue préremplie : 180 µg/0,5 mL Solution dans l'auto-injecteur ProClick® : 180 µg/0,5 mL	Alcool benzylique
Orale	Comprimé à 200 mg	Aucun

*Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

#### DESCRIPTION

PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine) est une association de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) et de comprimés COPEGUS (ribavirine).

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

COPEGUS : La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse qui a présenté une activité immunomodulatrice de même qu'une activité antivirale sur certains virus à ARN et à ADN *in vitro*.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine) est indiqué, seul ou en association avec d'autres antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC) dont l'administration en association a été autorisée au Canada, dans le traitement de l'hépatite C chronique chez :

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

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

Pour le traitement spécifique au génotype du VHC, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Le traitement par PEGASYS RBV doit être amorcé par un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'hépatite C chronique, et sous sa surveillance.

Pour obtenir plus de renseignements sur l'emploi de PEGASYS RBV en association avec d'autres antiviraux anti-VHC dont l'administration a été autorisée au Canada, veuillez consulter les monographies respectives de ces médicaments.

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

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

## CONTRE-INDICATIONS

Avant d'utiliser PEGASYS RBV en association avec d'autres antiviraux anti-VHC dont l'administration a été autorisée au Canada, veuillez consulter les monographies respectives de ces médicaments.

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

- les femmes enceintes ou les hommes dont la partenaire est enceinte. Il faut obtenir un test de grossesse négatif juste avant le début du traitement par PEGASYS RBV. Les femmes

capables de procréer et leurs partenaires masculins ne peuvent recevoir PEGASYS RBV que s'ils emploient deux moyens de contraception efficaces (un moyen fiable par partenaire) durant le traitement et pendant 6 mois par la suite;

- les patients ayant une hypersensibilité connue aux interférons alpha, aux produits dérivés d'*E. coli*, au polyéthylène glycol, à la ribavirine ou à tout autre constituant de PEGASYS ou de COPEGUS (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- les patients atteints d'hépatite auto-immune et ceux qui présentent une cirrhose décompensée;
- les patients co-infectés par le VIH et le VHC et atteints de cirrhose, dont le score Child-Pugh initial est  $\geq 6$ , sauf si le score élevé ( $\geq 6$ ) est attribuable à des médicaments connus pour provoquer une hyperbilirubinémie indirecte et en l'absence de signe de décompensation hépatique clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières);
- les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune;
- les patients atteints d'hémoglobinopathie (p. ex., thalassémie, drépanocytose);
- les nouveau-nés et les nourrissons parce que PEGASYS contient de l'alcool benzylique. De rares cas de décès de nouveau-nés et de nourrissons ont été associés à une exposition excessive à l'alcool benzylique. On ne connaît pas la quantité d'alcool benzylique pouvant être toxique ou nocive chez les nouveau-nés et les nourrissons;
- les patients qui sont ou qui ont déjà été atteints d'une maladie psychiatrique sévère, chez ceux qui présentent une anomalie thyroïdienne et dont la fonction thyroïdienne ne peut pas être normalisée par des médicaments, et chez les femmes qui allaitent.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

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

### Généralités

Avant d'utiliser PEGASYS RBV en association avec des antiviraux anti-VHC dont l'administration a été autorisée au Canada, veuillez consulter les monographies respectives de ces médicaments.

**Les ribavirines, y compris COPEGUS, un des médicaments de PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine), peuvent causer des anomalies congénitales ou le décès chez le fœtus exposé. COPEGUS (ribavirine) ne doit pas être pris par une femme enceinte ni par un homme dont la partenaire est enceinte.**

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

Le traitement par PEGASYS RBV doit être administré sous la direction d'un médecin ayant la compétence nécessaire. Il peut entraîner des manifestations indésirables modérées ou sévères exigeant une réduction de la dose, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement.

D'après les résultats d'essais cliniques, la ribavirine en monothérapie n'est pas efficace et COPEGUS ne doit pas être employé seul.

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

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

Lorsqu'un traitement à domicile est prescrit, le patient doit recevoir des instructions complètes sur l'importance de se débarrasser du matériel usagé comme il se doit et être averti de ne pas réutiliser les aiguilles et les seringues.

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

Il faut avertir les patients de ne pas conduire un véhicule ni faire fonctionner des machines s'ils éprouvent des étourdissements, une confusion mentale, de la somnolence ou de la fatigue.

### **Appareil cardiovasculaire**

Étant donné que l'anémie attribuable à la ribavirine peut aggraver une cardiopathie, les patients ayant présenté une maladie cardiaque significative ou instable au cours des six derniers mois ne doivent pas prendre COPEGUS, un des médicaments de PEGASYS RBV. Des troubles cardiovasculaires, tels que l'hypertension artérielle, les arythmies supraventriculaires, l'insuffisance cardiaque congestive, les douleurs thoraciques et l'infarctus du myocarde, ont été associés aux traitements par interféron, y compris PEGASYS. Par conséquent, PEGASYS RBV doit être administré avec prudence aux patients atteints de maladie cardiaque. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation avant le début du traitement et être suivis adéquatement pendant le traitement. Chez les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes, il est recommandé de faire passer un électrocardiogramme avant de commencer le traitement et au cours du traitement. Le traitement par PEGASYS RBV est à éviter en présence d'une maladie cardiaque sévère, instable ou non maîtrisée. Si l'état cardiovasculaire se détériore le moins, il faut interrompre ou arrêter le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie).

### **Système cérébrovasculaire**

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

### **Troubles dentaires et périodontiques**

Des troubles dentaires et périodontiques, qui pourraient entraîner une perte de dents, ont été signalés chez les patients recevant PEGASYS RBV. En outre, une sécheresse buccale pourrait avoir des effets nuisibles sur les dents et les muqueuses de la bouche au cours du traitement à long terme par PEGASYS RBV. Les patients devraient se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et faire faire régulièrement un examen dentaire. De plus, certains patients pourraient présenter des vomissements. Dans ce cas, il faut leur conseiller de se rincer soigneusement la bouche par la suite.

### **Système endocrinien / métabolisme**

#### **Système endocrinien**

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

### **Appareil digestif**

#### **Colite**

Une colite ischémique ou hémorragique, parfois mortelle, a été observée durant les 12 premières semaines de traitement par interféron alpha. Les signes caractéristiques de colite sont les douleurs abdominales, la diarrhée sanglante et la fièvre. En cas d'apparition de ces symptômes, il faut cesser immédiatement le traitement par PEGASYS RBV. La colite disparaît habituellement dans les 3 semaines après l'arrêt du traitement par interféron alpha. Une rectocolite hémorragique a aussi été observée chez des patients traités par interféron alpha.

### **Croissance et développement (enfants)**

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

## **Hématologie**

Les interférons alpha, y compris PEGASYS, peuvent inhiber la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse, ce qui peut occasionner de sévères cytopénies. Dans des cas très rares, les interférons alpha peuvent être associés à une pancytopénie, y compris une anémie aplasique. Par ailleurs, le principal effet toxique de COPEGUS est une anémie hémolytique (hémoglobine < 100 g/L), qui a été observée chez environ 13 % des patients traités par PEGASYS RBV dans le cadre d'essais cliniques. L'anémie associée à COPEGUS apparaît au cours des 2 premières semaines du traitement. Étant donné que la baisse aiguë initiale du taux d'hémoglobine risque d'être importante, il est conseillé de demander une formule sanguine complète avant le traitement, puis au bout de 2 et de 4 semaines de traitement, ou plus souvent si le tableau clinique le justifie. Les patients doivent ensuite être suivis de manière cliniquement appropriée.

L'administration de PEGASYS RBV en association avec d'autres médicaments ayant un pouvoir myélosuppresseur commande une extrême prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire).

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

Si la concentration sanguine d'hémoglobine se détériore, il faut interrompre ou cesser l'administration de COPEGUS (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Posologie recommandée et ajustement posologique). Bien que la ribavirine soit dénuée d'effets cardiovasculaires directs, l'anémie associée au traitement d'association par PEGASYS RBV peut entraîner une détérioration de la fonction cardiaque et/ou une exacerbation des symptômes d'une maladie cardiovasculaire. Si l'état cardiovasculaire se détériore le moins, il faut interrompre ou arrêter le traitement par COPEGUS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a relevé, dans la presse médicale, des cas de pancytopénie (diminutions nettes des érythrocytes, des neutrophiles et des plaquettes) et de suppression médullaire se produisant dans un intervalle de 3 à 7 semaines après l'administration concomitante de ribavirine et d'azathioprine. Cette myélotoxicité était réversible dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiviral contre le VHC et de la prise concomitante d'azathioprine, et ne réapparaissait pas à la reprise du chacun de ces traitements administrés seuls (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).



## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

### **Fonction hépatique**

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

Comme avec d'autres interférons alpha, il y a eu des cas d'augmentation du taux d'ALT au-dessus des valeurs de départ chez des patients traités par PEGASYS RBV, dont certains ayant obtenu une réponse virologique. Si l'élévation du taux d'ALT s'accroît malgré une réduction de la dose ou s'accompagne d'une augmentation de la bilirubinémie, il y a lieu d'arrêter le traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Pancréatite**

Une pancréatite, parfois mortelle, est survenue en cours de traitement par interféron alpha. En présence de signes ou de symptômes évocateurs de pancréatite, il faut interrompre le traitement par PEGASYS RBV. Un diagnostic de pancréatite doit faire cesser le traitement.

### **Hépatite B**

L'innocuité et l'efficacité de PEGASYS RBV n'ont pas été établies chez les personnes porteuses du virus de l'hépatite B (VHB).

### **Hydratation**

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

### **Hypersensibilité**

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

### **Système immunitaire**

L'exacerbation de maladies auto-immunes (p. ex., myosite, hépatite, purpura thrombopénique idiopathique, polyarthrite rhumatoïde, néphrite interstitielle, thyroïdite et lupus érythémateux disséminé) a été signalée chez des patients traités par interféron alpha. PEGASYS RBV est contre-indiqué dans les cas d'antécédents de maladie auto-immune. L'interruption du traitement est à envisager en cas d'apparition de lésions psoriasiques ou de sarcoïdose.

## **Infections**

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

## **Fonction visuelle**

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

## **Facultés mentales**

Des réactions psychiatriques indésirables sévères peuvent se manifester chez des patients traités par des interférons, y compris PEGASYS. Une dépression, des idées suicidaires et des tentatives de suicide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents de maladies mentales. D'autres effets sur le système nerveux central ont été observés avec l'interféron alpha, notamment un comportement agressif, un état de confusion mentale et d'autres perturbations de l'état mental. PEGASYS RBV doit être employé avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de dépression, et les médecins doivent rechercher des signes de dépression chez tous les patients (adultes et enfants). Avant de commencer le traitement, les médecins doivent avertir leurs patients de l'apparition possible d'un état dépressif et les prier de leur signaler immédiatement tout signe ou symptôme de dépression. Si des symptômes sévères persistent, il faut mettre fin au traitement et consulter un psychiatre (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique). L'innocuité et l'efficacité de PEGASYS RBV n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et Populations particulières, Enfants).

## **Consommation ou abus d'alcool ou de drogues**

Les patients infectés par le VHC qui ont en concomitance un trouble de toxicomanie (alcool, cannabis, etc.) courent un risque accru de troubles psychiatriques ou d'exacerbation d'un trouble psychiatrique existant lorsqu'ils sont traités par l'interféron alfa. Si le traitement par l'interféron alfa est jugé nécessaire chez ces patients, les comorbidités psychiatriques et le risque d'autre consommation d'alcool ou de drogues doivent faire l'objet d'une évaluation attentive et d'une prise en charge adéquate avant d'amorcer le traitement. Au besoin, une approche pluridisciplinaire faisant intervenir un prestataire de soins de santé mentale ou un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit pendant le traitement et même après la fin de celui-ci. Une

intervention précoce est recommandée en cas d'apparition ou de réapparition des troubles psychiatriques ou de toxicomanie.

### **Fonction rénale**

À moins qu'il ne soit jugé essentiel, le traitement par PEGASYS RBV ne doit pas être entrepris chez un patient atteint d'insuffisance rénale, qu'il soit hémodialysé ou non, ou poursuivi si une insuffisance rénale se manifeste en cours de traitement. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale de tous les patients avant de commencer le traitement par PEGASYS RBV, de préférence en estimant la clairance de la créatinine. PEGASYS RBV ne doit pas être administré aux patients dont la créatininémie est  $> 177 \mu\text{mol/L}$  ou dont la clairance de la créatinine est  $< 0,83 \text{ mL/sec}$ , car des augmentations substantielles des concentrations plasmatiques de ribavirine sont observées à la posologie recommandée. Nous disposons de trop peu de données sur l'innocuité et l'efficacité du traitement chez ces patients pour pouvoir recommander un ajustement de la posologie. Ce traitement nécessite donc une prudence extrême, et des mesures correctives, y compris l'arrêt du traitement, doivent être envisagées si des manifestations indésirables surviennent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Posologie recommandée et ajustement posologique et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique de PEGASYS RBV dans les populations particulières).

### **Appareil respiratoire**

Comme c'est le cas avec d'autres interférons alpha, des symptômes pulmonaires, notamment la dyspnée, l'infiltration pulmonaire, la pneumonie, la pneumonite – y compris des cas de décès – et l'hypertension pulmonaire, ont été signalés pendant le traitement par PEGASYS RBV. Tout patient qui présente fièvre, toux et dyspnée ou d'autres symptômes respiratoires doit subir une radiographie pulmonaire. S'il y a des signes d'infiltration pulmonaire persistante ou inexplicable ou d'altération de la fonction pulmonaire, il faut arrêter le traitement. PEGASYS RBV ne doit pas être administré en présence d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

### **Fonction sexuelle / reproduction**

#### **Reproduction**

La ribavirine s'accumule dans les cellules et est éliminée très lentement de l'organisme. On ignore si la ribavirine contenue dans le sperme exercerait un effet tératogène sur un ovule fertilisé. Il faut donc demander aux hommes de porter un condom pour réduire l'exposition de leurs partenaires féminines à la ribavirine. Les patients masculins et leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent employer deux moyens de contraception efficaces (une méthode fiable par partenaire) durant le traitement par la ribavirine et pendant 6 mois par la suite, vu que la demi-vie de la ribavirine est de 12 jours quand le médicament est administré de manière répétée (voir Pharmacocinétique de COPEGUS).

Une évaluation des études expérimentales animales a révélé une toxicité pour la reproduction. Un pouvoir tératogène et/ou embryocide important de la ribavirine a été démontré chez toutes les espèces animales qui ont fait l'objet d'études adéquates, à des doses très inférieures à la dose clinique recommandée. Des malformations du crâne, du palais, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tube digestif ont été constatées. L'incidence et la sévérité des effets tératogènes augmentaient avec la dose de ribavirine. La survie des fœtus et des petits était réduite.

Le pouvoir tératogène du peginterféron alfa-2a n'a pas fait l'objet d'étude. Le traitement par interféron alfa-2a a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'activité abortive

chez le singe rhésus; aucun effet tératogène n'a été observé chez les petits nés à terme (voir Populations particulières : femmes enceintes).

### **Transplantation**

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

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes : Les ribavirines, y compris COPEGUS, un des médicaments de PEGASYS RBV, peuvent causer des anomalies congénitales ou le décès chez le fœtus exposé. COPEGUS ne doit pas être pris par une femme enceinte ni par un homme dont la partenaire est enceinte.**

Il faut absolument obtenir un test de grossesse négatif juste avant le début du traitement par PEGASYS RBV. Les femmes capables de procréer et les hommes ayant une partenaire doivent être avertis des risques embryocides et tératogènes du traitement par PEGASYS RBV et de la nécessité d'employer deux moyens de contraception efficaces (un moyen fiable par partenaire) durant le traitement et pendant 6 mois par la suite. Un test de grossesse doit être effectué tous les mois pendant le traitement (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut demander aux patients d'avertir immédiatement leur médecin en cas de grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement ou au cours des 6 mois suivants, la patiente ou le patient doit être averti du risque tératogène important que pose la ribavirine pour le fœtus (voir Fonction sexuelle / Reproduction : Reproduction).

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

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si les constituants de PEGASYS RBV passent dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et pour éviter le risque que PEGASYS RBV produise des réactions indésirables graves chez les bébés nourris au sein, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement par PEGASYS RBV.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de PEGASYS RBV n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans. PEGASYS RBV n'est donc pas recommandé chez les enfants ni les adolescents de moins de 18 ans (voir aussi INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Croissance et développement [enfants]).

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

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Des analyses hématologiques et biochimiques courantes sont recommandées chez tous les patients, avant l'instauration du traitement par PEGASYS RBV. Une fois le traitement amorcé, on doit aussi faire des analyses hématologiques au bout de 2 et de 4 semaines et des analyses biochimiques au bout de 4 semaines. D'autres épreuves seront effectuées périodiquement pendant le traitement.

Les critères d'inclusion utilisés pour les essais cliniques de PEGASYS RBV peuvent servir de guide en ce qui concerne les valeurs acceptables au début d'un traitement :

- Numération plaquettaire  $\geq 90 \times 10^9/L$  ( $75 \times 10^9/L$  chez les patients atteints de cirrhose ou en transition vers la cirrhose);
- NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ;
- Créatininémie  $< 1,5$  fois la limite supérieure de la normale;
- TSH et T4 dans les limites normales ou fonction thyroïdienne bien stabilisée;
- Co-infection par le VIH et le VHC : CD4+  $\geq 200/\mu L$  ou CD4+  $\geq 100/\mu L$  -  $< 200/\mu L$  et ARN du VIH-1  $< 5000$  copies/mL au test Amplicor HIV-1 Monitor Test, v 1.5.

Le traitement par PEGASYS RBV a été associé à une diminution du nombre de leucocytes et du NAN, commençant habituellement au cours des 2 premières semaines de traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans les essais cliniques, ces baisses ont rarement progressé par la suite. Une réduction de la dose de PEGASYS est recommandée lorsque le NAN descend au-dessous de  $0,75 \times 10^9/L$  (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique). Un NAN inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  commande l'interruption du traitement jusqu'à ce que la valeur remonte à plus de  $1,0 \times 10^9/L$ . Dans les essais cliniques sur PEGASYS RBV, la diminution du NAN a été réversible après réduction de la dose de PEGASYS ou arrêt du traitement.

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

La baisse du taux d'hémoglobine a habituellement atteint son maximum au cours des 8 premières semaines de traitement par PEGASYS RBV. En raison de cette baisse aiguë initiale du taux d'hémoglobine, il est conseillé de demander une formule sanguine complète avant le traitement, puis au bout de 2 et de 4 semaines de traitement, ou plus souvent si le tableau clinique le justifie. Ce test devrait être répété périodiquement au cours du traitement. Les patients devraient ensuite être suivis de manière cliniquement appropriée.

*Tests de grossesse* : Les patientes et les partenaires féminines des patients doivent subir un test de grossesse tous les mois durant le traitement d'association par PEGASYS RBV et pendant 6 mois par la suite.

*Changements thyroïdiens* : L'apparition d'anomalies fonctionnelles thyroïdiennes et l'aggravation de troubles thyroïdiens existants ont été associées à des traitements par interféron alpha, y compris PEGASYS RBV. L'arrêt du traitement doit être envisagé si ces anomalies ne peuvent pas être traitées adéquatement.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables observées avec d'autres interférons alpha et la ribavirine pourraient aussi se produire avec PEGASYS (peginterféron alfa-2a) et PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine).

Avant d'utiliser PEGASYS RBV en association avec d'autres antiviraux anti-VHC dont l'administration est autorisée au Canada, veuillez consulter les monographies respectives de ces médicaments.

### **Aperçu des réactions indésirables du médicament**

La fréquence et la sévérité des réactions indésirables les plus courantes sont semblables, que les patients soient traités par PEGASYS RBV ou par l'interféron alfa-2b en association avec la ribavirine. Un syndrome pseudogrippal (raideur, pyrexie, myalgie), la dépression, l'insomnie, l'irritabilité et l'alopécie ont été rapportés moins souvent avec PEGASYS RBV qu'avec l'interféron alfa-2b en association avec la ribavirine (> 5 % de différence entre les groupes de traitement). Les réactions indésirables signalées le plus souvent avec le traitement d'association par PEGASYS RBV étaient surtout légères ou modérées et ont pu être prises en charge sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement.

### **Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques**

#### **Hépatite C chronique – mono-infection**

Dans les essais cliniques sur la mono-infection par le VHC, la fréquence globale d'abandon du traitement à cause de réactions indésirables et de résultats biologiques anormaux a été de 9 % avec le traitement par PEGASYS en monothérapie et de 13 % avec le traitement d'association par PEGASYS RBV. Seuls 1 % et 3 % des patients ont dû cesser le traitement par PEGASYS ou le traitement d'association par PEGASYS RBV à cause de résultats biologiques anormaux. Les manifestations toxiques limitantes, y compris les manifestations indésirables graves ou sévères de même que les manifestations indésirables et les résultats biologiques anormaux qui ont entraîné l'arrêt prématuré du traitement d'association ou nécessité une réduction de la dose, sont survenues à la fréquence la plus faible chez les patients qui recevaient 24 semaines de traitement et la dose de 800 mg de COPEGUS (ribavirine).

#### **Co-infection par le VIH et le VHC**

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

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

38 % des patients co-infectés. Des réactions indésirables graves ont été signalées chez respectivement 21 %, 17 % et 15 % des patients recevant PEGASYS en monothérapie, l'association PEGASYS RBV ou l'interféron alfa-2a plus ribavirine.

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

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

**Tableau 1a Réactions indésirables survenues à une incidence  $\geq 5\%$  dans l'un ou l'autre groupe de traitement**

Système organique	VHC			VIH-VHC	
	Interféron alfa-2b (3 MUI) + ribavirine (1000 ou 1200 mg) 48 sem.	PEGASYS (180 µg) + ribavirine (1000 ou 1200 mg) 48 sem.	PEGASYS (180 µg) + ribavirine (800 mg) 24 sem.	INF alfa-2a (3MUI) + ribavirine (800 mg) 48 sem.	PEGASYS (180 µg) + ribavirine (800 mg) 48 sem.
	n = 443 <sup>a</sup> %	n = 887 <sup>b</sup> %	n = 207 <sup>c</sup> %	n = 285 <sup>d</sup> %	n = 288 <sup>d</sup> %
<b>Troubles endocriniens</b>					
Hypothyroïdie	5	4	2	1	< 1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Nausées	28	28	29	19	24
Diarrhée	10	14	15	10	16
Douleurs abdominales	9	10	9	7	7
Sécheresse de la bouche	7	6	8	2	5
Nausées et vomissements	6	7	8	8	8
Dyspepsie	5	6	2	6	4
<b>Troubles généraux</b>					
Fatigue	53	49	45	36	40
Pyrexie	54	39	37	32	41
Raideur	34	25	30	17	16
Réaction au point d'injection	16	21	28	8	10
Asthénie	16	15	18	23	26
Douleur	9	10	9	4	6
Malaise	3	4	3	7	6
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>					
Anorexie	26	27	20	25	23
Perte de poids	10	7	2	13	16
Perte d'appétit	-	-	-	9	7
<b>Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os</b>					
Myalgie	49	38	42	27	32
Arthralgie	23	22	20	13	16
Dorsalgie	5	5	3	3	3
<b>Troubles neurologiques</b>					
Céphalées	49	47	48	34	35
Insomnie	37	32	30	23	19
Étourdissements (vertiges exclus)	14	15	13	9	7
Difficulté de concentration	13	10	8	2	2
Troubles de mémoire	5	5	4	<1	1
<b>Troubles psychiatriques</b>					
Dépression	28	21	17	20	22
Irritabilité	27	24	28	17	15
Anxiété	12	8	8	7	8
Changement d'humeur	6	6	8	2	< 1
Troubles émotionnels	4	5	5	1	< 1
Diminution de la libido	3	3	5	1	2
Nervosité	5	3	-	1	1
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Dyspnée	14	13	11	3	7
Toux	7	13	8	2	3
Dyspnée à l'effort	7	4	3	2	3
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>					
Alopécie	33	24	25	5	10
Prurit	18	21	25	3	4
Dermatite	13	16	15	< 1	1
Sécheresse de la peau	13	12	13	4	4
Éruption	5	9	7	5	5
Transpiration accrue	5	5	2	2	5

<sup>a</sup> Données de l'étude 1; <sup>b</sup> Données des études 1 et 2; <sup>c</sup> Données de l'étude 2; <sup>d</sup> Données de l'étude 3



**Table 1 b Réactions indésirables signalées avec une incidence  $\geq 1\%$  mais  $< 5\%$  chez les patients traités par l'association PEGASYS RBV ou PEGASYS en monothérapie lors des essais cliniques**

	Tous les groupes de traitement	VIH-VHC seulement
<b>Système organique</b>	<b>Fréquent <math>\geq 1\%</math> à <math>&lt; 5\%</math></b>	<b>Autres réactions indésirables <math>\geq 1\%</math> à <math>\leq 3\%</math></b>
Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique	adénopathie, thrombocytopénie	
Troubles cardiaques	palpitations, œdème périphérique, tachycardie	
Troubles de l'oreille et de la cochlée	vertige, otalgie, acouphène	
Troubles endocriniens	hyperthyroïdie	
Troubles oculaires	vue brouillée, xérophtalmie, inflammation oculaire, douleur oculaire	
Troubles gastro-intestinaux	ulcérations buccales, flatulence, saignements des gencives, stomatite, constipation, dysphagie, glossite	chéilite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	léthargie, douleur thoracique, bouffées de chaleur, soif, syndrome pseudogrippal	
Infections et infestations	herpès simplex, infections des voies respiratoires supérieures, bronchite, candidose orale	grippe, pneumonie
Blessure et empoisonnement	abus de substances	
Troubles métaboliques et nutritionnels	déshydratation	hyperlactacidémie / acidose lactique
Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os	crampes musculaires, douleur à la nuque, douleur musculo-squelettique, douleur osseuse, arthrite, faiblesse musculaire	
Troubles neurologiques	altération du goût, faiblesse, paresthésie, hypoesthésie, tremblements, migraine, somnolence, hyperesthésie, cauchemars, syncope	
Troubles psychiatriques	agressivité, idées suicidaires, confusion	labilité de l'affect, apathie
Troubles rénaux et urinaires		chromaturie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	impuissance	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	mal de gorge, douleur laryngopharyngée, épistaxis, rhinopharyngite, congestion sinusale, rhinite, congestion nasale	
Troubles cutanés et sous-cutanés	eczéma, sueurs nocturnes, psoriasis, réaction de photosensibilité, urticaire, troubles cutanés	lipodystrophie acquise
Troubles vasculaires	bouffées vasomotrices, hypertension	

À l'instar d'autres interférons, des cas de isolés à rares ( $< 1\%$ ) des réactions indésirables graves suivantes ont été signalés chez les patients recevant PEGASYS en monothérapie ou l'association PEGASYS RBV lors des essais cliniques :

*Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique* : purpura thrombopénique thrombotique

*Troubles cardiaques* : arythmie, fibrillation auriculaire, péricardite

*Troubles oculaires* : ulcère cornéen

*Troubles gastro-intestinaux* : ulcère gastroduodéal, saignements gastro-intestinaux, pancréatite, distension abdominale

*Troubles immunitaires* : phénomène auto-immun (p. ex., purpura thrombopénique idiopathique, thyroïdite, psoriasis, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux aigu disséminé), sarcoïdose

*Infections et infestations* : infection cutanée, otite externe, endocardite

*Troubles hépato-biliaires* : dysfonctionnement hépatique, stéatose hépatique, cholangite, néoplasme hépatique malin

*Troubles neurologiques* : myosite, neuropathie périphérique\*, coma

*Troubles psychiatriques* : suicide, crise de panique, trouble psychotique, hallucination

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : pneumonite interstitielle avec issue fatale, embolie pulmonaire

*Troubles vasculaires* : hémorragie cérébrale

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

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

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

### **Enfants atteints d'hépatite C chronique**

Lors d'une étude clinique, on a observé un retard dans la croissance staturo-pondérale de sujets pédiatriques traités par l'association PEGASYS-ribavirine par rapport à leur état initial après 48 semaines de traitement. Les scores z pour la taille et le poids en fonction de l'âge avaient diminué pendant le traitement, ainsi que leurs rangs centiles sur la courbe normale. Toutefois, à la fin des 2 ans de suivi après le traitement, la plupart des sujets avaient retrouvé leur percentile initial par rapport à la normale des courbes de croissance staturo-pondérale (le percentile moyen du poids selon l'âge était de 64 % au départ et de 60 % après 2 ans de suivi post-thérapeutique, tandis que le percentile moyen de la taille était de 54 % au départ et de 56 % après 2 ans de suivi post-thérapeutique).   la fin du traitement, 43 % (23 sur 53) des sujets ont vu le percentile de leur poids baisser de 15 centiles ou plus, tandis que le percentile de la taille de 25 % (13 sur 53) des sujets avait baissé de 15 centiles ou plus par rapport à la normale des courbes de croissance staturo-pondérale. Deux ans après le traitement, 16 % (6 sur 38) des sujets conservaient un décalage de 15 centiles ou plus pour leur poids par rapport à leur courbe pondérale initiale, tandis que 11 % (4 sur 38) d'entre eux conservaient un décalage de 15 centiles ou plus pour leur taille par rapport à leur courbe de croissance initiale.

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

## **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

### **Hématologie**

Comme d'autres traitements par interféron, le traitement d'association par PEGASYS RBV et par PEGASYS en monothérapie a été associé à une diminution des valeurs hématologiques. Celles-ci se sont généralement améliorées après modification de la dose et étaient revenues aux valeurs préthérapeutiques 4 à 8 semaines après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

*Hémoglobine* : Le traitement de l'hépatite C par PEGASYS en monothérapie a été associé à de légères baisses graduelles des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Moins de 1 % de l'ensemble des sujets traités par PEGASYS, y compris ceux qui présentaient une cirrhose, a nécessité un ajustement posologique à cause d'une anémie (hémoglobine < 100 g/L). Aucun patient recevant l'interféron alfa-2a n'a eu besoin d'une modification de la dose en raison d'une anémie liée à une baisse des taux d'hémoglobine. L'anémie hémolytique est l'effet toxique le plus important du traitement par ribavirine. Une anémie (hémoglobine < 100 g/L) a été observée chez 13 % des patients traités par PEGASYS RBV dans le cadre d'essais cliniques. La baisse du taux d'hémoglobine a atteint son maximum au cours des 8 premières semaines de traitement par ribavirine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique).

Environ 10 % des patients sous traitement d'association par PEGASYS RBV ont dû modifier leur dose de COPEGUS à cause d'une anémie. Les patients recevant 800 mg de COPEGUS pendant 24 semaines ont présenté la fréquence la plus faible de diminution des taux d'hémoglobine au-dessous de 100 g/L, et aucun d'eux n'a eu un taux d'hémoglobine < 85 g/L.

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

*Globules blancs* : Le traitement de l'hépatite C chronique par PEGASYS a entraîné une diminution à la fois de la numération érythrocytaire et du NAN. Le NAN a baissé temporairement en deçà de  $0,5 \times 10^9/L$  à un moment donné en cours de traitement chez environ 4 % des patients sous PEGASYS en monothérapie et approximativement 5 % des patients sous PEGASYS RBV.

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

*Numération plaquettaire* : Le traitement par PEGASYS a été associé à une diminution du nombre de plaquettes. Dans les essais cliniques sur l'hépatite C chronique, on a trouvé des numérations plaquettaires inférieures à  $50 \times 10^9/L$  chez à peu près 5 % des patients. La plupart d'entre eux étaient cirrhotiques au départ ou présentaient une numération plaquettaire initiale aussi faible que  $75 \times 10^9/L$ .

**Tableau 2**

	<b>Interféron alfa-2b (3 MUI) + ribavirine (1000 ou 1200 mg); 48 sem.</b>	<b>Peginterféron alfa-2a (180 µg) + ribavirine (1000 ou 1200 mg); 48 sem.</b>	<b>Peginterféron alfa-2a (180 µg) + ribavirine (800 mg); 24 sem.</b>
	n = 443 <sup>a</sup> %	n = 887 <sup>b</sup> %	n = 207 <sup>c</sup> %
Taux d'hémoglobine (< 100 g/L)	10,8	13	3,4
NAN (< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L)	1,1	5	3,4
Nombre de plaquettes (< 50 x 10 <sup>9</sup> /L)	0,2	5	3,9

<sup>a</sup> Données de l'étude 1; <sup>b</sup> Données groupées des études 1 et 2; <sup>c</sup> Données de l'étude 2

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

### **Chimie clinique**

*Fonction thyroïdienne* : Les traitements par PEGASYS ont été associés à des résultats anormaux du bilan thyroïdien qui étaient d'importance clinique et qui ont nécessité une intervention clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire). Les fréquences notées avec PEGASYS étaient semblables à celles observées avec d'autres interférons.

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

Voir la monographie de PEGASYS pour une liste complète des effets indésirables du traitement par PEGASYS en monothérapie.

### **Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament**

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

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

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

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

Les réactions indésirables signalées après la commercialisation du médicament sont la

pigmentation de la langue et les crises épileptiques.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Avant d'utiliser PEGASYS RBV en association avec d'autres antiviraux anti-VHC dont l'administration est autorisée au Canada, veuillez consulter les monographies respectives de ces médicaments.

### **PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine)**

Aucune interaction pharmacocinétique entre PEGASYS (peginterféron alfa-2a) et COPEGUS (ribavirine) n'a été observée dans les essais cliniques sur le VHC au cours desquels PEGASYS était administré en association avec la ribavirine.

PEGASYS : Le traitement par 180 µg de PEGASYS une fois par semaine pendant 4 semaines n'a pas modifié la pharmacocinétique du tolbutamide (CYP 2C9), de la méthénytoïne (CYP 2C19), de la débrisoquine (CYP 2D6) et de la dapsone (CYP 3A4) chez des sujets masculins sains.

COPEGUS : Les résultats d'études menées *in vitro* avec des préparations de microsomes hépatiques d'humains et de rats ont indiqué que le métabolisme de la ribavirine n'était pas médié par les enzymes du cytochrome P450. La ribavirine n'inhibe pas ces enzymes. Aucun signe d'induction enzymatique hépatique n'est apparu durant les études de toxicité. Des interactions mettant en jeu les enzymes du cytochrome P450 sont donc peu probables.

La biodisponibilité d'une dose de 600 mg de ribavirine a été réduite par la coadministration d'un antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la méthicone; l'ASC<sub>0-t</sub> a diminué de 14 %. La réduction de biodisponibilité constatée dans cette étude était peut-être due au retard du transit de la ribavirine ou à une modification du pH. Cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

La possibilité d'une interaction peut persister pendant 2 mois (5 demi-vies de la ribavirine) après l'arrêt du traitement par ribavirine en raison de sa longue demi-vie.

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
Peginterféron alfa-2a et méthadone	EC	Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de 24 patients porteurs du VHC recevant en concomitance un traitement d'entretien par la méthadone (dose médiane de 95 mg; gamme de 30 mg à 150 mg), le traitement par PEGASYS à raison de 180 µg s.c. 1 fois/sem. pendant 4 sem. a été associé à une augmentation des taux moyens de méthadone de 10 % à 15 % par rapport aux valeurs initiales	On ne connaît pas l'importance clinique de cette constatation; toutefois, il faut surveiller chez les patients la présence de signes et symptômes de toxicité liée à la méthadone.
Peginterféron alfa-2a	T	PEGASYS est un léger inhibiteur du CYP 1A2 puisqu'une augmentation de 25 % de l'ASC de	Les patients qui prennent de la théophylline en même temps que

et théophylline		la théophylline a été observée dans la même étude. Des effets semblables sur la pharmacocinétique de la théophylline ont été constatés après un traitement par des interférons alpha standard. Il a été mis en évidence que les interférons alpha modifient le métabolisme oxydatif de certains médicaments en diminuant l'activité des enzymes microsomiques hépatiques du cytochrome P450	PEGASYS doivent faire l'objet d'une surveillance de la concentration sanguine de théophylline et d'un ajustement de la posologie de ce médicament.
Ribavirine et didanosine	EC	La ribavirine a potentialisé l'effet antirétroviral de la didanosine (ddI) <i>in vitro</i> et chez des animaux en augmentant la formation de l'anabolite triphosphate (ddATP) actif. Cette observation a soulevé la possibilité que l'administration concomitante de ribavirine et de ddI puisse accroître le risque de réactions indésirables à la ddI (comme la neuropathie périphérique, la pancréatite et la stéatose hépatique accompagnée d'acidose lactique). Même si l'importance clinique de ces constatations est inconnue, une étude sur l'emploi concomitant de ribavirine et de ddI chez des patients porteurs du VIH n'a pas permis d'observer une réduction accrue de la virémie ou une augmentation des réactions indésirables. La pharmacocinétique plasmatique de la ddI n'a pas été nettement modifiée par l'administration de ribavirine dans cette étude, mais les taux intracellulaires de ddATP n'ont pas été mesurés. L'exposition à la didanosine ou à son métabolite actif (didésoxyadénosine 5'-triphosphate) est accrue lorsque la didanosine est administrée en concomitance avec la ribavirine.	La coadministration de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée.  Des cas d'insuffisance hépatique fatale ainsi que de neuropathie périphérique et d'hyperlactatémie / acidose lactique symptomatique ont été signalés.
Ribavirine et lamivudine, zidovudine, stavudine	T  EC	Il a été démontré <i>in vitro</i> que la ribavirine inhibe la phosphorylation de la zidovudine et de la stavudine. On ignore la pertinence clinique de ces constatations <i>in vitro</i> , mais elles soulèvent la possibilité qu'un traitement concomitant par ribavirine et zidovudine ou stavudine puisse entraîner une augmentation du taux plasmatique du VIH.  Aucun signe d'interaction médicamenteuse n'a été observé chez 47 patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant terminé une sous-étude pharmacocinétique d'une durée de 12 semaines évaluant l'effet de la ribavirine sur la phosphorylation intracellulaire de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (lamivudine, zidovudine ou stavudine).	Il est recommandé de surveiller de près les taux plasmatiques d'ARN du VIH chez les patients traités simultanément par ribavirine et l'un ou l'autre de ces deux agents. Si les taux d'ARN du VIH augmentent, il y a lieu de réévaluer l'administration concomitante de ribavirine et d'un inhibiteur de la transcriptase inverse.  L'exposition plasmatique de la ribavirine n'a pas semblé être influencée par l'administration concomitante d'INTI.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

### **Peginterféron alfa-2a et telbivudine**

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

avec l'interféron alfa (pégylé ou standard) n'a pas été établi chez les patients. Il n'est donc pas recommandé d'administrer la telbivudine en association avec PEGASYS.

### **Azathioprine**

La ribarivine ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déhydrogénase, elle peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine, ce qui pourrait entraîner une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), laquelle a été associée à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine.

Dans les cas individuels où le bienfait de l'administration concomitante de ribavirine et d'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé d'exercer une surveillance hématologique étroite au cours de l'administration concomitante de l'azathioprine afin de déceler l'apparition de signes de myélotoxicité, dans quel cas le traitement par ces médicaments devra être arrêté (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

### **Interactions médicament- plante médicinale**

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

### **Interactions avec les épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Avant d'utiliser PEGASYS RBV en association avec d'autres antiviraux anti-VHC dont l'administration est autorisée au Canada, veuillez consulter les monographies respectives de ces médicaments, afin de connaître les directives particulières concernant leur posologie et leur administration.

### **Considérations posologiques**

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

Le traitement doit être individualisé en fonction des caractéristiques de la maladie au départ, de la réponse au traitement et de sa tolérabilité.

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

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **Dose recommandée**

#### **Hépatite C chronique – mono-infection**

**Tableau 4a Recommandations posologiques pour PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine)**

Génotype	Dose de PEGASYS	Dose de COPEGUS (à prendre avec de la nourriture)	Durée
Génotype 1, 4	180 µg	< 75 kg = 1000 mg	48 sem.
		≥ 75 kg = 1200 mg	48 sem.
Génotype 2, 3	180 µg	800 mg (quel que soit le poids)	24 sem.

#### PEGASYS (peginterféron alfa-2a)

La posologie recommandée de PEGASYS est de 180 µg par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, une fois par semaine pendant 48 semaines pour les patients porteurs du génotype 1 ou 4 et pendant 24 semaines pour ceux qui sont porteurs du génotype 2 ou 3.

Chez les patients qui n'ont jamais été traités par l'interféron alfa-2a, la durée recommandée du traitement par PEGASYS RBV est de 24 à 48 semaines (voir tableau 4). La durée du traitement doit être individualisée en fonction des caractéristiques de la maladie au départ, de la réponse au traitement et de sa tolérabilité.

On recommande une durée de traitement de 24 semaines si le patient est porteur du génotype 2 ou 3 et de 48 semaines s'il est porteur du génotype 1 ou 4.

#### COPEGUS (ribavirine)

La dose quotidienne de COPEGUS est de 1000 mg à 1200 mg pendant 48 semaines pour les patients porteurs du génotype 1 ou 4 et de 800 mg pendant 24 semaines pour ceux qui sont porteurs du génotype 2 ou 3. La dose quotidienne est administrée par voie orale en deux doses fractionnées. Elle doit être individualisée en fonction des caractéristiques de la maladie au départ (p. ex., génotype), de la réponse au traitement et de sa tolérabilité (voir tableau 4a). Comme les sujets des essais cliniques pivots devaient prendre COPEGUS avec de la nourriture, il est conseillé de prendre COPEGUS avec de la nourriture.

### **Co-infection par le VIH et le VHC**

**Tableau 4 b Recommandations posologiques pour PEGASYS RBV**

Génotype	Dose de PEGASYS	Dose de COPEGUS (à prendre avec de la nourriture)	Durée
Génotype 1, 2, 3 ou 4	180 µg	800 mg (quel que soit le poids)	48 semaines

La posologie recommandée pour PEGASYS en association avec 800 mg/jour de COPEGUS est de 180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée, quel que soit le génotype. L'efficacité et l'innocuité du traitement d'association avec des doses de COPEGUS supérieures à 800 mg/jour ou d'une durée de traitement inférieure à 48 semaines n'ont pas été évaluées.

#### **Prévisibilité précoce de la réponse**

Il faut évaluer la réponse virologique après 12 semaines de traitement. L'arrêt du traitement est à envisager si un patient atteint d'hépatite C (y compris une co-infection par le VIH et le VHC) n'a



pas obtenu à ce moment une clairance virale ou une réduction de l'ARN du VHC par rapport aux valeurs initiales d'au moins 99 % (voir ESSAIS CLINIQUES).

## Ajustement posologique

PEGASYS :

*Règle générale* : La survenue de réactions indésirables (cliniques ou biologiques) modérées ou sévères commande une réduction de la dose. En règle générale, un ajustement initial à 135 µg sera suffisant, mais, dans certains cas, il faudra réduire la dose jusqu'à 90 µg. Après atténuation de la réaction indésirable, on pourra envisager de revenir progressivement à la dose originale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

*Hématologie* : Il est recommandé de porter la dose de PEGASYS à 135 µg si le NAN est inférieur à  $0,75 \times 10^9/L$ . Si le NAN chute en deçà de  $0,5 \times 10^9/L$ , on interrompra le traitement jusqu'à ce que le NAN ait remonté à plus de  $1,0 \times 10^9/L$ . On reprendra ensuite le traitement à la dose de 90 µg et on surveillera le NAN.

Il est recommandé de réduire la dose de PEGASYS à 90 µg si la numération plaquettaire est inférieure à  $50 \times 10^9/L$  et de cesser le traitement si elle descend au-dessous de  $25 \times 10^9/L$ .

COPEGUS :

**Tableau 5 Ajustement posologique recommandé pour COPEGUS en cas d'anémie attribuable au traitement**

Paramètre biologique	Réduire la dose de COPEGUS à 600 mg/jour* seulement si :	Cesser COPEGUS si** :
Hémoglobine (patients sans maladie cardiaque)	< 100 g/L	< 85 g/L
Hémoglobine (patients ayant des antécédents de maladie cardiaque stable)	Diminution > 20 g/L durant une période quelconque de 4 semaines de traitement (réduction définitive de la dose)	< 120 g/L après 4 semaines à dose réduite

\* Les patients dont la dose de COPEGUS est réduite à 600 mg/jour prennent un comprimé à 200 mg le matin et deux comprimés à 200 mg le soir.  
\*\* Si l'anomalie est corrigée, COPEGUS peut être réadministré à raison de 600 mg/jour, puis à raison de 800 mg/jour selon l'appréciation du médecin traitant, mais il est déconseillé d'augmenter davantage la dose.

En cas d'intolérance à COPEGUS, le traitement par PEGASYS en monothérapie peut être maintenu.

### Fonction hépatique

PEGASYS : Les anomalies des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques fluctuent souvent chez les personnes atteintes d'hépatite chronique. Toutefois, à l'instar d'autres interférons alpha, PEGASYS a occasionné une hausse du taux d'ALT par rapport à la valeur de base chez certains patients, y compris des patients affichant une réponse virologique.

En présence d'une élévation progressive de l'ALT, la dose doit être réduite à 90 µg. Si la hausse du taux d'ALT s'accroît malgré une réduction de la dose ou s'accompagne d'une augmentation de la bilirubinémie ou de signes de décompensation hépatique, il y a lieu de mettre fin au traitement.

### *Dépression*

PEGASYS RBV doit être employé avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de dépression, et les médecins doivent rechercher des signes de dépression chez tous les patients. En présence d'une dépression légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En présence d'une dépression modérée, on recommande de commencer par réduire la dose à 135 µg, mais une réduction de la dose à 90 µg pourrait être nécessaire. Les patients doivent être surveillés de près. Il incombe au médecin de déterminer la fréquence et la nature de la surveillance selon son jugement clinique. Si des symptômes sévères persistent, il faut mettre fin au traitement et consulter un psychiatre (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Populations particulières**

#### *Personnes âgées*

PEGASYS : D'après les données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, de tolérance et d'innocuité tirées des essais cliniques, aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les patients âgés qui ont une fonction rénale normale.

COPEGUS : L'âge ne semble pas exercer un effet notable sur la pharmacocinétique de la ribavirine. Toutefois, quel que soit l'âge, la fonction rénale doit être évaluée avant l'administration de COPEGUS.

#### *Insuffisance hépatique*

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

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

**Tableau 6**                      **Évaluation modifiée**

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

Évaluation	Degré d'anomalie	Score
RIN	< 1,7	1
	1,7-2,3	2
	> 2,3	3

Classification selon Trey, Burns et Saunders (1966)

COPEGUS : La fonction hépatique ne semble pas modifier la pharmacocinétique de la ribavirine. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie de COPEGUS chez l'insuffisant hépatique.

#### *Insuffisance rénale*

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

En présence d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, une dose initiale de 135 µg doit être utilisée. Quels que soient la dose initiale et le degré d'insuffisance rénale, il faut surveiller les patients au cours du traitement et réduire leur dose de PEGASYS de manière appropriée si une réaction indésirable apparaît.

COPEGUS : La pharmacocinétique de la ribavirine est modifiée en présence d'insuffisance rénale, en raison d'une diminution de la clairance apparente. Il est donc recommandé d'évaluer la fonction rénale de tous les patients avant d'administrer COPEGUS, de préférence en estimant la clairance de la créatinine. À la posologie recommandée, des augmentations substantielles des concentrations plasmatiques de ribavirine sont observées chez les patients dont la créatininémie est > 177 µmol/L ou dont la clairance de la créatinine est < 0,83 mL/sec. Étant donné le peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de COPEGUS chez ces patients, l'arrêt du traitement doit être envisagé si des manifestations indésirables surviennent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ACTION ET PHARMACOLOGIE : Pharmacocinétique de PEGASYS RBV dans les populations particulières).

#### **Dose oubliée**

PEGASYS : Si un patient oublie de prendre une dose de PEGASYS et s'il s'en rend compte au cours des deux jours suivants, la dose oubliée de PEGASYS doit être administrée le plus tôt possible. La dose suivante de PEGASYS doit être administrée à la date prévue. Si plus de deux jours se sont écoulés, le schéma posologique doit être basé sur le jugement clinique du médecin.

COPEGUS : Si un patient oublie de prendre une dose de COPEGUS et s'il s'en rend compte la même journée, il doit prendre la dose oubliée le plus tôt possible. Si toute une journée s'est écoulée, la prise de la dose suivante doit être basée sur le jugement clinique du médecin. Il ne faut pas doubler la dose.

#### **Administration**

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

COPEGUS est administré par voie orale en deux doses fractionnées. Étant donné que les sujets des essais cliniques pivots devaient prendre COPEGUS avec de la nourriture, on recommande aux patients de faire de même (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **SURDOSAGE**

### **PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine)**

Il existe peu d'expérience de surdosage avec PEGASYS (peginterféron alfa-2a). La plus forte dose reçue par un patient était de 7 fois la dose prévue, soit 180 µg par jour pendant 7 jours. Aucune réaction grave n'a été imputée aux surdosages. Des sujets atteints de cancer ont reçu jusqu'à 630 µg de PEGASYS par semaine. Les effets toxiques limitant la dose étaient la fatigue, l'élévation des enzymes hépatiques, la neutropénie et la thrombopénie. Il n'existe pas d'antidote spécifique de PEGASYS. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces.

Aucun surdosage de COPEGUS (ribavirine) n'a été rapporté pendant les essais cliniques. La ribavirine est généralement entièrement absorbée au bout d'une heure. On a observé des cas d'hypocalcémie et d'hypomagnésie chez des sujets auxquels on avait administré des doses plus de quatre fois supérieures aux doses maximales recommandées. Dans bon nombre de ces cas, la ribavirine avait été administrée par voie intraveineuse. Un surdosage de ribavirine devrait donner lieu à des mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la ribavirine. L'hémodialyse ne change pratiquement pas la concentration de ribavirine.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine)**

#### **Mode d'action**

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

COPEGUS : Le mécanisme par lequel la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2a exerce ses effets contre le virus de l'hépatite C (VHC) est inconnu, mais il fait probablement intervenir des activités immunomodulatrice et antivirale directes. L'inhibition de la réplication de l'ARN subgénomique du VHC qui a été observée dans des cellules hépatiques humaines avec l'association de PEGASYS et de ribavirine est plus qu'additive.

## **Pharmacodynamie de PEGASYS**

Les taux d'ARN du VHC baissent en deux phases chez les sujets répondeurs atteints d'hépatite C, accompagnée ou non de cirrhose compensée, traités par 180 µg de PEGASYS. La première phase de déclin survient dans les 24 à 36 heures suivant la première dose de PEGASYS et la deuxième phase de déclin se produit au cours des 4 à 16 semaines suivantes chez les patients qui atteignent une réponse soutenue. Le traitement à raison de 180 µg de PEGASYS par semaine accentue la clairance de virions et améliore la réponse virologique à la fin du traitement comparativement au traitement par l'interféron alfa-2a.

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

## **Pharmacocinétique**

**PEGASYS :** La structure de la fraction PEG influe directement sur la pharmacologie clinique de PEGASYS. Plus précisément, la taille, la ramification et le lieu d'accrochage de la fraction PEG de 40 kDa contribuent à déterminer les caractéristiques d'absorption, de distribution et d'élimination de PEGASYS. La pharmacocinétique de PEGASYS a fait l'objet d'étude chez des volontaires sains et chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC).

**Absorption :** PEGASYS est absorbé de façon soutenue et le pic sérique est atteint 72 à 96 heures après son administration. Des concentrations sériques mesurables apparaissent en l'espace de 3 à 6 heures après une dose unique. On observe des augmentations proportionnelles à la dose de l'ASC et de la  $C_{max}$  chez les patients recevant des doses hebdomadaires de PEGASYS. La biodisponibilité absolue de PEGASYS suivant l'administration sous-cutanée abdominale est de 84 %, avoisinant celle de l'interféron alfa-2a.

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

**Métabolisme :** Le profil métabolique de PEGASYS n'est pas entièrement caractérisé.

**Clairance :** La clairance générale de PEGASYS est d'environ 100 mL/h, soit cent fois moins que celle de l'interféron alfa-2a. Après une injection intraveineuse, la demi-vie terminale de PEGASYS chez les sujets sains est d'environ 60 heures, comparativement à 3 ou 4 heures avec l'interféron standard. La demi-vie terminale après l'administration sous-cutanée est plus longue (84 à 353 heures), la moyenne étant de 160 heures. La demi-vie terminale après l'administration sous-cutanée pourrait refléter l'absorption soutenue de PEGASYS et non l'élimination du médicament.

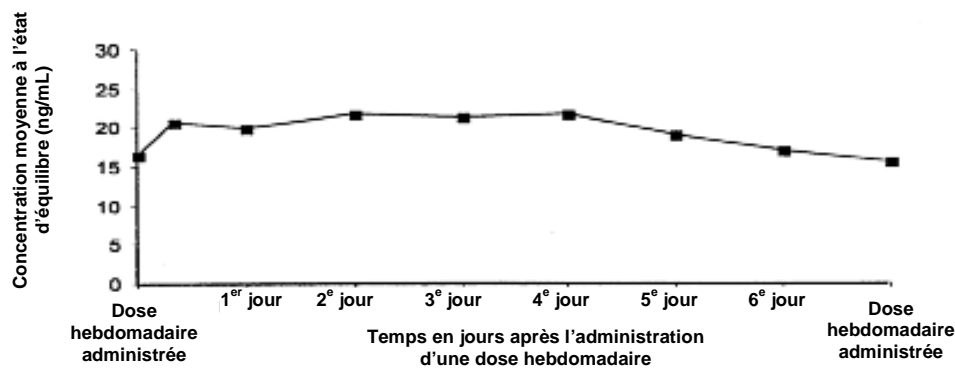
Les reins éliminent moins de 10 % de la dose sous forme intacte de peginterféron alfa-2a. Le reste est dégradé par biotransformation.

Les concentrations sanguines de peginterféron alfa-2a atteignent leur état d'équilibre en l'espace de 5 à 8 semaines avec une dose par semaine. Une fois l'état d'équilibre atteint, il n'y a pas d'accumulation de peginterféron alfa-2a dans l'organisme. Le rapport du pic au creux après 48 semaines de traitement est d'environ 1,5 à 2,0. Les concentrations sanguines de peginterféron alfa-2a se maintiennent pendant tout l'intervalle posologique d'une semaine (168 heures) [tableau 7 et figure 1].

**Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques de PEGASYS suivant une dose unique et des doses multiples de 180 µg**

PEGASYS : Paramètre pharmacocinétique	Sujets sains 180 µg, voie s.c. (n = 50)		Sujets atteints d'hépatite C chronique 180 µg, voie s.c. (n = 16)			
	Dose unique Moyenne ± É.-T. [intervalle]		Dose unique Moyenne ± É.-T. [intervalle]		Dose de la 48 <sup>e</sup> semaine Moyenne ± É.-T. [intervalle]	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14 ± 5	[6 à 26]	15 ± 4	[7 à 23]	26 ± 9	[10 à 40]
T <sub>max</sub> (h)	92 ± 27	[48 à 168]	80 ± 28	[23 à 119]	45 ± 36	[0 à 97]
ASC <sub>1-168h</sub> (ng·h/mL)	1 725 ± 586	[524 à 3 013]	1 820 ± 586	[846 à 2 609]	3 334 ± 994	[1 265 à 4 824]
Clairance/F (mL/h)	94 ± 56	[34 à 337]	83 ± 50	[33 à 186]	60 ± 25	[37 à 142]
Creux sérique à la 48 <sup>e</sup> semaine (ng/mL)	S. O.		S. O.		16 ± 6	[4 à 28]
Rapport du pic au creux pour la 48 <sup>e</sup> semaine	S. O.		S. O.		1,7 ± 0,4	[1,1 à 2,5]
Accumulation (ASC <sub>semaine 48</sub> /ASC <sub>dose unique</sub> )	S. O.		S. O.		2,3 ± 1,0	[1,1 à 4,0]

**Figure 1** Concentrations moyennes de PEGASYS à l'état d'équilibre chez des patients atteints d'hépatite C chronique, suivant l'administration hebdomadaire de 180 µg de peginterféron alfa-2a en traitement association



## COPEGUS

**Absorption :** La ribavirine administrée oralement est absorbée rapidement, ses concentrations plasmatiques atteignant leur maximum en 1 à 2 heures. L'ASC<sub>0-192h</sub> et la C<sub>max</sub> mesurées après l'administration orale d'une seule dose de 600 mg de ribavirine ont varié de 14 à 20 (ng·h/mL) et de 650 à 770 ng/mL respectivement. Les variations interindividuelles étaient élevées, atteignant environ 30 % pour l'ASC<sub>0-192h</sub> et 40 % pour la C<sub>max</sub>. La plus grande partie de la ribavirine est absorbée puisqu'environ 10 à 15 % d'une dose radiomarkée est excrétée dans les fèces. Sa biodisponibilité absolue varie cependant entre 33 % et 65 %, probablement à cause de l'ampleur du métabolisme de premier passage. La ribavirine est absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal par un processus de transport actif, sodium-dépendant de nucléosides. Comme ce

processus est saturable, la  $C_{\max}$  augmente moins que de façon proportionnelle à la dose pour les doses dépassant 800 mg. L'exposition indiquée par l' $ASC_{0-192h}$  était néanmoins proportionnelle à la dose pour les doses allant jusqu'à 2400 mg.

La biodisponibilité d'une seule dose orale de ribavirine a été augmentée par la prise simultanée d'un repas riche en gras. Son absorption était ralentie (la  $T_{\max}$  étant doublée), et l' $ASC_{0-192h}$  et la  $C_{\max}$  étaient augmentées de 42 % et de 66 % respectivement quand le comprimé pelliculé de ribavirine était pris avec un repas riche en gras plutôt qu'à jeun.

**Distribution** : La ribavirine se distribue dans toutes les cellules rapidement et dans une grande mesure, d'où le très grand volume de distribution à l'état d'équilibre, environ 850 litres, qui est constaté après administration intraveineuse. Cette distribution est facilitée par le transporteur *es* de nucléosides qui est indépendant du sodium et qui est présent dans tous les types de cellules; c'est pourquoi la ribavirine s'accumule dans les érythrocytes, les ovules et les spermatozoïdes. La ribavirine est piégée dans une grande mesure dans les érythrocytes, puisque sa concentration est 60 fois plus élevée dans le sang entier que dans le plasma. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

**Métabolisme** : La ribavirine est métabolisée par deux voies principales :

- une phosphorylation réversible dans les cellules nucléées, donnant lieu à des métabolites mono-, di- et tri-phosphatés et
- une déribosylation et une hydrolyse de la fonction amide qui donne un métabolite carboxyacide triazolé. Le carboxyacide triazolé et le carboxamide triazolé sont les principaux métabolites. Le système enzymatique du cytochrome P450 ne participe pas au métabolisme de la ribavirine.

**Élimination** : L'excrétion rénale et la biotransformation sont toutes deux des voies d'élimination majeures de la ribavirine chez les humains et les animaux. Sa clairance corporelle totale après administration intraveineuse était d'environ 20 L/h à 25 L/h, dont à peu près 30 % étaient expliqués par la clairance rénale. Chez les humains, environ 61 % de la radioactivité d'une dose orale de 600 mg était éliminée dans l'urine en 336 heures, et la ribavirine inchangée en expliquait 17 %.

En raison de sa grande distribution, la demi-vie terminale d'une seule dose orale ou intraveineuse est de 120 à 170 heures environ. Après plusieurs doses, la demi-vie s'élève jusqu'à 270 à 300 heures. Une grande accumulation de ribavirine a été constatée après plusieurs doses (*b.i.d.*) de sorte que l' $ASC$  à l'état d'équilibre était six fois plus élevée qu'après une seule dose.

### **Analyse pharmacocinétique de PEGASYS RBV**

Aucune interaction pharmacocinétique entre PEGASYS et COPEGUS n'a été observée lors des essais cliniques durant lesquels PEGASYS était associé à COPEGUS. Les résultats d'une sous-étude pharmacocinétique d'un essai pivot de phase III n'ont pas révélé d'interaction pharmacocinétique entre le peginterféron alfa-2a et la ribavirine.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Enfants (< 18 ans)**

PEGASYS : La pharmacocinétique de PEGASYS n'a pas été étudiée adéquatement chez les enfants.

COPEGUS : Des évaluations pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez des enfants.

### **Personnes âgées**

PEGASYS : L'ASC était légèrement plus élevée chez les sujets de plus de 62 ans que chez les sujets plus jeunes (1663 *versus* 1295 ng·h/mL), mais le pic sérique (9,1 *versus* 10,3 ng/mL) était semblable dans les deux groupes d'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

COPEGUS : La pharmacocinétique de la ribavirine n'a pas été étudiée en particulier chez des personnes âgées, mais d'après une étude de pharmacocinétique de population qui a été publiée, l'âge n'était pas un facteur clé de la cinétique de la ribavirine; la fonction rénale était le facteur déterminant.

### **Sexe**

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

COPEGUS : Aucune différence de pharmacocinétique cliniquement importante n'a été mise en évidence entre les hommes et les femmes par une analyse de pharmacocinétique de population portant sur 3 600 concentrations sériques de ribavirine obtenues de temps en temps auprès de 138 patients.

### **Race**

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

COPEGUS : Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de 42 patients atteints d'hépatite C chronique, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques de la ribavirine entre les patients de race noire (n = 14) et ceux de race blanche (n = 15) ou d'origine hispanique (n = 13).

### **Insuffisance hépatique**

PEGASYS : La pharmacocinétique de PEGASYS était semblable chez les sujets sains et les patients atteints d'hépatite C. Le profil pharmacocinétique était semblable chez les patients atteints de cirrhose accompagnée de maladie hépatique compensée et les patients ne présentant pas de cirrhose.

COPEGUS : La pharmacocinétique de la ribavirine observée après l'administration d'une seule dose à des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère était similaire à celle observée chez des sujets témoins sains.

### **Insuffisance rénale**

PEGASYS : L'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance apparente totale et à une prolongation de la demi-vie. Après l'administration de doses uniques de PEGASYS à des sujets dont la clairance de la créatinine se situe entre 0,33 et 0,67 mL/sec, la moyenne de la clairance apparente totale est inférieure d'environ 30 % à celle des sujets dont la fonction rénale est normale. Les réactions indésirables et les anomalies biologiques survenues au cours de l'étude étaient celles auxquelles on peut s'attendre après l'administration d'un interféron, et leur



fréquence n'a été que légèrement plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

COPEGUS : La pharmacocinétique d'une seule dose de ribavirine était différente ( $ASC_{tf}$  et  $C_{max}$  plus élevées) chez des patients atteints d'insuffisance rénale et chez des sujets témoins dont la clairance de la créatinine dépassait 1,50 mL/sec. La clairance orale de la ribavirine est nettement plus faible chez les patients dont la créatininémie est  $> 177 \mu\text{mol/L}$  ou dont la clairance de la créatinine est  $< 0,83 \text{ mL/sec}$ . Étant donné le peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de COPEGUS chez ces patients, ce traitement nécessite une prudence extrême, et des mesures correctives, y compris l'arrêt du traitement, doivent être envisagées si des manifestations indésirables surviennent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique). L'hémodialyse ne change pratiquement pas les concentrations plasmatiques de ribavirine.

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

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

### Stabilité et recommandations de conservation

PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine) se garde au réfrigérateur, dans son emballage, à une température de 2 à 8 °C. Le garder à l'abri de la lumière. Ne pas le congeler ni l'agiter. Ne pas l'utiliser après la date de péremption.

**Si les deux médicaments contenus dans l'emballage sont séparés :** Garder PEGASYS (peginterféron alfa-2a) sous forme de flacons, d'auto-injecteurs ou de seringues préremplies au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Le garder à l'abri de la lumière. Ne pas le congeler ni l'agiter. Ne pas l'utiliser après la date de péremption.

Les préparations pour usage parentéral comme PEGASYS doivent faire l'objet d'un examen visuel avant leur administration pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur. Ne pas utiliser PEGASYS si la solution contient des particules ou si elle a changé de couleur. Conserver COPEGUS (ribavirine) au-dessous de 30 °C ou au réfrigérateur (2 à 8 °C). Tenir le flacon bien fermé.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

### PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine)

#### Élimination des seringues et des objets pointus et tranchants :

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

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

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

#### Élimination des médicaments non utilisés / périmés :

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

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Présentation

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est une solution stérile, prête à l'emploi, pour injection sous-cutanée. PEGASYS se présente en seringues de verre transparent, graduées et préremplies, à usage unique, de 180 µg/0,5 mL, et en flacons de verre transparent, à usage unique, de 180 µg/mL. PEGASYS ProClick<sup>®</sup> se présente en auto-injecteurs jetables à usage unique de 180 µg/0,5 mL.

COPEGUS (ribavirine) est un comprimé pelliculé, ovale, plat, rose ou rose pâle, portant les inscriptions RIB et 200 d'un côté et ROCHE de l'autre. Chaque comprimé contient 200 mg de ribavirine pour administration orale.

### Composition

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

**Flacons PEGASYS :** Chaque flacon de 1 mL contient 180 µg de peginterféron alfa-2a (exprimés en quantité d'interféron alfa-2a), 8,0 mg de chlorure de sodium, 0,05 mg de polysorbate 80, 10,0 mg d'alcool benzylique, 2,617 mg d'acétate de sodium trihydraté, 0,0462 mg d'acide acétique et eau pour préparations injectables, au pH de  $6 \pm 0,2$ .

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

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

**Comprimés COPEGUS** : Chaque comprimé COPEGUS contient 200 mg de ribavirine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, glycolate sodique d'amidon, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et triacétate de glycéryle.

### Conditionnement

PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine) se présente dans les emballages suivants, qui fournissent suffisamment de peginterféron alfa-2a et de ribavirine pour 1 ou 4 semaines de traitement :

#### PEGASYS RBV – PEGASYS en seringues préremplies (SPR) et COPEGUS

1 boîte contenant	1 SPR PEGASYS à 180 µg/0,5 mL et 1 aiguille pour injection* (calibre 27 x ½ po de long)
	1 flacon de 28 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	1 SPR PEGASYS à 180 µg/0,5 mL et 1 aiguille pour injection* (calibre 27 x ½ po de long)
	1 flacon de 35 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	1 SPR PEGASYS à 180 µg/0,5 mL et 1 aiguille pour injection* (calibre 27 x ½ po de long)
	1 flacon de 42 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 SPR PEGASYS à 180 µg/0,5 mL et 4 aiguilles pour injection* (calibre 27 x ½ po de long)
	1 flacon de 112 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 SPR PEGASYS à 180 µg/0,5 mL 4 aiguilles pour injection* (calibre 27 x ½ po de long)
	1 flacon de 140 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 SPR PEGASYS à 180 µg/0,5 mL et 4 aiguilles pour injection* (calibre 27 x ½ po de long)
	1 flacon de 168 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 SPR PEGASYS à 180 µg/0,5 mL et 4 aiguilles pour injection* (calibre 27 x ½ po de long)
	1 flacon contenant 168 comprimés COPEGUS et 1 flacon contenant 28 comprimés COPEGUS

\* Aiguille pour injection fabriquée par Terumo Europe N.V., Interleuvenlaan 40, 3001 Leuven / Louvain, Belgique

## PEGASYS RBV – PEGASYS en flacons et COPEGUS

1 boîte contenant	1 flacon PEGASYS à 180 µg/mL
	1 flacon de 28 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	1 flacon PEGASYS à 180 µg/mL
	1 flacon de 35 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	1 flacon PEGASYS à 180 µg/mL
	1 flacon de 42 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 flacons PEGASYS à 180 µg/mL
	1 flacon de 112 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 flacons PEGASYS à 180 µg/mL
	1 flacon de 140 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 flacons PEGASYS à 180 µg/mL
	1 flacon de 168 comprimés COPEGUS

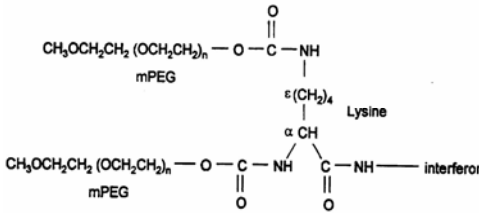
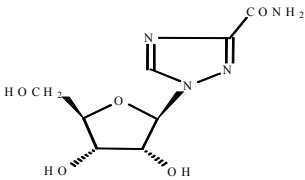
## PEGASYS RBV – Auto-injecteur PEGASYS ProClick® et COPEGUS

1 boîte contenant	1 auto-injecteur PEGASYS ProClick® à 180 µg/0,5 mL 1 flacon de 28 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	1 auto-injecteur PEGASYS ProClick® à 180 µg/0,5 mL 1 flacon de 35 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	1 auto-injecteur PEGASYS ProClick® à 180 µg/0,5 mL 1 flacon de 42 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 auto-injecteurs PEGASYS ProClick® à 180 µg/0,5 mL 1 flacon de 112 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 auto-injecteurs PEGASYS ProClick® à 180 µg/0,5 mL 1 flacon de 140 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 auto-injecteurs PEGASYS ProClick® à 180 µg/0,5 mL 1 flacon de 168 comprimés COPEGUS
1 boîte contenant	4 auto-injecteurs PEGASYS ProClick® à 180 µg/0,5 mL 1 flacon de 168 comprimés COPEGUS + 1 flacon de 28 comprimés COPEGUS

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune	Peginterféron alfa-2a (INN)	Ribavirine
Nom chimique	bis-(N-monométhoxypolyéthylèneglycol-uréthanyl) lysyl interféron alfa-2a	1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide
Formule et masse moléculaires	Le peginterféron alfa-2a est constitué par l'attachement d'une seule chaîne ramifiée de polyéthylèneglycol (PEG), de poids moléculaire approximatif de 40 000 daltons, à l'interféron alfa-2a (20 000 daltons) par un lien amide stable. L'interféron alfa-2a est une protéine monomère composée de 165 acides aminés dont la formule moléculaire est C <sub>860</sub> H <sub>1349</sub> N <sub>227</sub> O <sub>255</sub> S <sub>9</sub> .	244,2  C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
Formule développée		
Propriétés physicochimiques	Solution incolore ou jaune pâle	Poudre blanche ou blanc cassé
Autres propriétés	—	La ribavirine est facilement soluble dans l'eau et moins soluble dans les solvants organiques. Le pKa de la ribavirine est de 12,25; le pH d'une solution aqueuse de ribavirine à 2,0 % p/v est d'environ 6,3. La ribavirine fond entre 166 et 168 °C. Coefficient de partage (1-octanol/eau) : log P = -2,24.

## ESSAIS CLINIQUES

Pour obtenir plus de renseignements sur les études cliniques portant sur l'emploi de PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine) en association avec d'autres antiviraux anti-VHC dont l'administration est autorisée au Canada, veuillez consulter les monographies respectives de ces médicaments.

### Hépatite C chronique – mono-infection

Deux essais cliniques randomisés et contrôlés ont permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine) pour le traitement de l'hépatite C. Tous les patients étaient des adultes atteints de maladie hépatique compensée, porteurs de titres détectables du virus de l'hépatite C (VHC), avaient reçu un diagnostic d'hépatite chronique basé sur une biopsie du foie, présentaient une activité élevée de l'ALT sérique et n'avaient jamais été traités par interféron. Environ 20 % des patients des deux études étaient atteints de cirrhose compensée.

**Tableau 8 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur l'hépatite C chronique en mono-infection**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, mode et durée d'administration	N	Sexe (Homme/Femme)	Âge moyen (Écart)	% de VHC de génotype 1
Étude 1	Randomisée, multicentrique, à insu partiel, contrôlée par médicament actif et par placebo	Traitement par PEGASYS 180 µg par voie s.c., 1 fois/sem., + placebo par voie orale pendant 48 sem., puis 24 sem. de suivi sans traitement	224	151/73	42,4 ans (19 – 64)	65 %
		Traitement par PEGASYS 180 µg par voie s.c., 1 fois/sem., + COPEGUS 1000 mg par voie orale (poids corporel < 75 kg) ou 1200 mg (poids corporel ≥ 75 kg) pendant 48 sem., puis 24 sem. de suivi sans traitement	453	324/129	42,8 ans (19 – 76)	66 %
		Traitement par interféron alfa-2b + ribavirine (contrôle actif) par voie orale pendant 48 sem., puis 24 sem. de suivi sans traitement	444	325/119	42,3 ans (20 – 71)	64 %
Étude 2	Randomisé, multicentrique, à double insu	Traitement par PEGASYS 180 µg par voie s.c., 1 fois/sem., + COPEGUS 800 mg pendant 24 sem., puis 24 sem. de suivi sans traitement	207	140/67	41,2 ans (18 – 66)	49 %
		Traitement par PEGASYS 180 µg par voie s.c., 1 fois/sem., + COPEGUS 1000 mg (poids corporel < 75 kg) ou 1200 mg (poids corporel ≥ 75 kg) pendant 24 sem., puis 24 sem. de suivi sans traitement	280	185/95	42,0 ans (19 – 76)	42 %
		Traitement par PEGASYS 180 µg par voie s.c., 1 fois/sem., + COPEGUS 800 mg pendant 48 sem., puis 24 sem. de suivi sans	361	226/135	42,6 ans (19 – 74)	69 %

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, mode et durée d'administration	N	Sexe (Homme/Femme)	Âge moyen (Écart)	% de VHC de génotype 1
		traitement				
		Traitement par PEGASYS 180 µg par voie s.c., 1 fois/sem. + COPEGUS 1000 mg (poids corporel < 75 kg) ou 1200 mg (poids corporel ≥ 75 kg) pendant 48 sem., puis 24 sem. de suivi sans traitement	436	287/149	43,0 ans (20 – 73)	62 %

### Étude 1

L'étude 1 était une étude randomisée, multicentrique, partiellement à l'insu, contrôlée par un traitement actif et un placebo, qui avait pour but de démontrer que le traitement d'association par PEGASYS RBV (un interféron pégylé plus la ribavirine) était supérieur (en efficacité et en innocuité) au traitement par interféron alfa-2b (un interféron non pégylé) et ribavirine, et à la monothérapie par PEGASYS. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 180 µg de PEGASYS s.c. une fois par semaine avec un placebo, soit 180 µg de PEGASYS s.c. une fois par semaine avec COPEGUS à la dose de 1000 mg (poids corporel < 75 kg) ou de 1200 mg (poids corporel ≥ 75 kg), ou de l'interféron alfa-2b avec de la ribavirine (traitement de référence). Le traitement de 48 semaines était suivi d'une période de 24 semaines sans traitement. L'assignation du traitement par COPEGUS ou par placebo s'est faite à l'insu. Les investigateurs ont recruté 1 149 patients, dont 28 n'ont jamais reçu de traitement à l'étude. Chez les 1 121 patients traités, 71 % étaient de sexe masculin; 84 %, de race blanche; 13 %, cirrhotiques ou en voie de le devenir; et 65 %, porteurs du génotype 1.

La réponse virologique soutenue (RVS) au traitement qui est présentée dans le tableau 9 est définie comme un titre d'ARN du VHC inférieur au seuil de détection du test COBAS AMPLICOR™ HCV (version 2.0) à la fin de la période de suivi sans traitement, chez les patients qui avaient reçu au moins une dose de médicament étudié.

Le taux de RVS au traitement d'association par PEGASYS RBV pendant 48 semaines était significativement plus élevé que celui de l'interféron alfa-2b en association avec la ribavirine (globalement et selon le génotype). On a constaté 41 % (n = 23/56) de RVS chez les patients cirrhotiques ou en voie de le devenir, ayant reçu 180 µg de PEGASYS et 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS pendant 48 semaines comparativement à 33 % (n = 18/54) chez ceux ayant reçu 3 MUI d'interféron alfa-2b et 1000 à 1200 mg de ribavirine. Cette supériorité a été observée indépendamment de la charge virale (comme le montre le tableau 9). Le taux de RVS noté dans le groupe sous 180 µg de PEGASYS était essentiellement le même que celui obtenu lors des études cliniques sur PEGASYS en monothérapie.

**Tableau 9 Réponse au traitement**

	Étude 1					
	Interféron alfa-2b + 1000 ou 1200 mg de ribavirine (I + R) 48 semaines		PEGASYS + placebo (P) 48 semaines		PEGASYS + 1000 ou 1200 mg de COPEGUS (P + C) 48 semaines	
	N	RVS	N	RVS	N	RVS
Réponse virologique soutenue (RVS) chez l'ensemble des patients <sup>a</sup>	444	198 (45 %)	224	65 (29 %)	453	245 (54 %)
Patients de génotype 1 <sup>b</sup>	285	103 (36 %)	145	29 (20 %)	298	134 (45 %)
Faible charge virale <sup>1</sup>	94	41 (44 %)	44	16 (36 %)	115	61 (53 %)
Forte charge virale <sup>2</sup>	189	62 (33 %)	101	13 (13 %)	182	73 (40 %)
Patients d'un autre génotype <sup>c</sup>	159	95 (60 %)	79	36 (46 %)	155	111 (72 %)
Faible charge virale <sup>1</sup>	56	38 (68 %)	25	15 (60 %)	44	33 (75 %)
Forte charge virale <sup>2</sup>	103	57 (55 %)	54	21 (39 %)	111	78 (70 %)

<sup>a</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel - P+C versus I + R ( $p = 0,003$ ); P + C versus P ( $p = 0,001$ ); I + R versus P ( $p = 0,001$ ); <sup>b</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel - P+C versus I + R ( $p = 0,031$ ); P + C versus P ( $p = 0,001$ ); I + R versus P ( $p = 0,001$ ); <sup>c</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel - P+C versus I + R ( $p = 0,036$ ); P + C versus P ( $p = 0,001$ ); I + R versus P ( $p = 0,001$ ); <sup>1</sup>Faible charge virale  $\leq 800\,000$  UI/mL; <sup>2</sup>Charge virale élevée  $> 800\,000$  UI/mL.

Une modification d'ordre administratif a été apportée au protocole de l'étude 1 pour obtenir des données de suivi sur les 125 patients dont la dernière valeur d'ARN du VHC obtenue par PCR était inférieure au seuil de détection ou indéterminée (c'est-à-dire que l'ARN du VHC était détectable par le test COBAS AMPLICOR™ HCV en version 2.0 mais non par le test COBAS AMPLICOR HCV Monitor™ en version 2.0) à la 60<sup>e</sup> ou 72<sup>e</sup> semaine et pour lesquels on n'avait pas deux valeurs consécutives à la 60<sup>e</sup> semaine ou plus tard (y compris les patients perdus de vue qui présentaient une réponse virologique). Des données de suivi ont été collectées chez 68 de ces 125 patients. La dernière valeur d'ARN du VHC était indétectable à la 68<sup>e</sup> semaine ou plus tard chez 264 patients sur 453 traités par PEGASYS RBV, ce qui correspond à un taux de RVS de 58 %. Les taux de RVS pour le traitement par interféron alfa et ribavirine et la monothérapie par PEGASYS étaient de 48 % (214/444) et de 30 % (67/224) respectivement.

Le taux le plus élevé de réponse biochimique soutenue à la 72<sup>e</sup> semaine a été constaté chez les patients sous PEGASYS RBV (50 %); il était statistiquement supérieur aux taux observés avec le traitement par interféron alfa-2b et ribavirine (43 %,  $p = 0,02$ ) et avec la monothérapie par PEGASYS (32 %,  $p = 0,001$ ). La différence de réponse biochimique entre les patients sous interféron alfa-2b et ribavirine et les patients sous PEGASYS en monothérapie était aussi statistiquement significative ( $p = 0,004$ ).

Une seconde biopsie a été effectuée dans un sous-groupe de patients (17 %) pour évaluer la réponse histologique au traitement par PEGASYS. À la fin de la période de suivi, 80 % des patients qui avaient subi une seconde biopsie et qui avaient reçu le traitement d'association par PEGASYS RBV présentaient une réponse histologique comparativement à 76 % des patients sous interféron alfa-2b et ribavirine et à 72 % de ceux sous PEGASYS en monothérapie. Une réponse virologique soutenue s'accompagnait d'une réponse histologique dans la plupart des cas. Chez les patients présentant une réponse virologique soutenue qui avaient subi une seconde biopsie, 89 % (100 patients sur 112) présentaient aussi une réponse histologique. Cette dernière était définie comme une diminution de  $\geq 2$  points du score d'activité histologique total entre le début du traitement et la fin de la période de suivi.



## Article publié

Dans l'article présentant l'étude 1 (Fried *et al.*) comparant l'association PEGASYS à 180 µg + COPEGUS (à 1000 mg ou 1200 mg) et l'association de 3 MUI d'interféron alfa-2b + ribavirine (à 1000 mg ou 1200 mg), on a signalé les taux de RVS indiqués ci-après. Le taux global de RVS chez les patients traités pendant 48 semaines était de 56 % pour l'association PEGASYS + COPEGUS *versus* l'association 3 MUI d'interféron alfa-2b + ribavirine (44 %,  $p < 0,001$ ). Les autres taux étaient comme suit : patients de génotype 1 ayant reçu PEGASYS + COPEGUS (46 % *vs* 36 %,  $p = 0,01$ ); patients de génotype 1 avec faible charge virale (56 % *vs* 43 %,  $p = \text{ND}$ ); patients de génotype 1 avec forte charge virale (41 % *vs* 33 %,  $p = \text{ND}$ ); patients de génotypes 2 et 3 (76 % *vs* 61 %,  $p = 0,005$ ); patients de génotype 2 ou 3 avec faible charge virale (81 % *vs* 65 %,  $p = \text{ND}$ ) et patients de génotype 2 ou 3 avec forte charge virale (74 % *vs* 58 %,  $p = \text{ND}$ ).

## Étude 2

L'étude 2 était une étude randomisée, multicentrique, à double insu, conçue pour évaluer la durée du traitement par PEGASYS RBV (24 ou 48 semaines) et la dose de COPEGUS (dose fixe de 800 mg ou dose de 1000 ou 1200 mg selon le poids corporel) chez des patients stratifiés en fonction du génotype du VHC et de la charge virale. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 180 µg de PEGASYS s.c. une fois par semaine et 800 mg de COPEGUS pendant 24 semaines, soit 180 µg de PEGASYS s.c. une fois par semaine et 1000 mg (poids corporel < 75 kg) ou 1200 mg (poids corporel ≥ 75 kg) de COPEGUS pendant 24 semaines, soit 180 µg de PEGASYS s.c. une fois par semaine et 800 mg de COPEGUS pendant 48 semaines, ou encore 180 µg de PEGASYS s.c. une fois par semaine et 1000 mg (poids corporel < 75 kg) ou 1200 mg (poids corporel ≥ 75 kg) de COPEGUS pendant 48 semaines. Chaque traitement était suivi d'une période de 24 semaines sans traitement. Les investigateurs ont recruté 1311 patients, dont 27 n'ont jamais reçu de traitement à l'étude. Chez les 1284 patients traités, 65 % étaient de sexe masculin, 89 % étaient de race blanche, 25 % étaient cirrhotiques ou en voie de le devenir, et le taux de portage du génotype 1 variait de 42 % à 69 % selon le groupe de traitement.

La réponse virologique soutenue (RVS) au traitement présentée dans le tableau 10 est définie comme un titre d'ARN du VHC inférieur au seuil de détection du test COBAS AMPLICOR™ HCV (version 2.0) à la fin de la période de suivi sans traitement ou passé la 44<sup>e</sup> ou la 68<sup>e</sup> semaine selon que le traitement avait duré 24 ou 48 semaines.

**Tableau 10 Taux de réponse au traitement selon le génotype et la charge virale**

	24 semaines de traitement				48 semaines de traitement			
	PEGASYS + 800 mg de COPEGUS		PEGASYS + 1000 ou 1200 mg de COPEGUS		PEGASYS + 800 mg de COPEGUS		PEGASYS + 1000 ou 1200 mg de COPEGUS	
	N	RVS	N	RVS	N	RVS	N	RVS
Tous les patients	207	—	280	—	361	—	436	265 (61 %)
Génotype 1	101	29 (29 %)	118	48 (41 %)	250	99 (40 %)	271	138 (51 %)
Faible charge virale	51	21 (41 %)	71	36 (51 %)	60	32 (53 %)	85	52 (61 %)
Forte charge virale	50	8 (16 %)	47	12 (26 %)	190	67 (35 %)	186	86 (46 %)
Autre génotype	106	83 (78 %)	162	127 (78 %)	111	81 (73 %)	165	127 (77 %)
Faible charge virale	39	28 (72 %)	61	47 (77 %)	41	32 (78 %)	57	44 (77 %)
Forte charge virale	67	55 (82 %)	101	80 (79 %)	70	49 (70 %)	108	83 (77 %)

Quelle que soit la charge virale, le taux de RVS chez les patients de génotype 1, cirrhotiques ou non, a été le plus élevé dans le groupe traité pendant 48 semaines avec 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS. Le taux de RVS a été de 41 % (n = 32/78) chez les patients cirrhotiques ou en voie de le devenir, de génotype 1, ayant reçu 180 µg de PEGASYS et 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS pendant 48 semaines. Il a atteint 61 % (n = 265/436) chez l'ensemble des patients ayant reçu 180 µg de PEGASYS et 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS pendant 48 semaines. Les patients cirrhotiques ou en voie de le devenir ont présenté 50 % de RVS (n = 58/115).

Cette étude a démontré qu'un traitement d'association par PEGASYS RBV de 24 semaines était aussi efficace qu'un traitement de 48 semaines chez les patients infectés par le génotype 2, 3 ou 4 (principalement 2 ou 3), que la charge virale soit faible ou forte. Chez les patients porteurs du génotype 2, 3 ou 4, la dose de 800 mg de COPEGUS était aussi efficace que celle de 1000 mg ou de 1200 mg. Chez le petit nombre de patients porteurs du génotype 4 (n = 36 pour tous les groupes de traitement), le taux de RVS a été le plus élevé chez les patients ayant reçu 48 semaines de traitement avec 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS (n = 9/11, 82 %). Chez les patients cirrhotiques ou en voie de le devenir, de génotype 2 ou 3, le taux de RVS était similaire pour 48 semaines de traitement par 180 µg de PEGASYS et 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS et pour 24 semaines de traitement par 180 µg de PEGASYS et 800 mg de COPEGUS (73 % et 70 % respectivement).

Une seconde biopsie a été effectuée dans un sous-groupe de patients (20 %). Le taux de réponse histologique était similaire dans les quatre groupes de traitement et variait de 72 % à 78 %. Le score d'activité histologique total, qui prend en compte la fibrose, a diminué dans les quatre groupes, et son changement médian a varié de -3,5 à -4. Le score d'activité histologique s'est aggravé chez 9 patients. Aucun d'eux ne présentait une réponse virologique soutenue.

Il y avait une bonne corrélation entre la réponse virologique soutenue et la réponse histologique. Selon le groupe de traitement, entre 79 % et 97 % des patients ayant une réponse virologique soutenue présentaient aussi une réponse histologique.

### **Article publié**

Dans l'article présentant l'étude 2 (Hadziyannis *et al.*) le taux global de RVS chez les patients traités pendant 48 semaines avec PEGASYS à 180 µg et COPEGUS (à 1000 ou 1200 mg) était de 63 %. Dans ce groupe, les résultats étaient comme suit : les patients de génotype 1 ont présenté une RVS de 52 %, les patients de génotype 1 avec faible charge virale ont affiché une RVS de 65 %, et les patients de génotype 1 avec forte charge virale ont présenté une RVS de 47 %. Dans un autre groupe de l'étude, les patients des génotypes 2 et 3 ont été traités pendant 24 semaines avec PEGASYS à 180 µg et COPEGUS à 800 mg. Dans ce groupe, on a signalé une RVS chez 84 % des patients. Les patients ayant une faible charge virale ont affiché une RVS de 85 % vs 84 % chez les patients ayant une forte charge virale

### **Prévisibilité de la réponse**

Les patients qui ne présentent pas une réponse virologique précoce à PEGASYS RBV (c'est-à-dire si le virus n'est pas indétectable ou si le titre d'ARN du VHC n'est pas réduit d'au moins 99 % par rapport au départ à la fin de 12 semaines de traitement) ont peu de chances de présenter une réponse virologique soutenue en poursuivant le traitement jusqu'à la 72<sup>e</sup> semaine. Dans le groupe des patients des études 1 et 2 qui ont reçu 180 µg de PEGASYS et 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS, 108 patients sur 113 sans réponse virologique précoce ne présentaient pas une réponse virologique soutenue à la 72<sup>e</sup> semaine. Les résultats de cette analyse révèlent une valeur prédictive négative de 96 % à la 12<sup>e</sup> semaine. Quant aux patients difficiles à traiter (génotype 1, forte charge virale), tous ceux qui ne présentaient pas une réponse virologique précoce au traitement d'association par PEGASYS RBV ne présentaient pas non plus une réponse virologique soutenue à la 72<sup>e</sup> semaine, ce qui correspond à une valeur prédictive négative de 100 % à la 12<sup>e</sup> semaine. Il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement si les résultats virologiques de la 12<sup>e</sup> semaine n'indiquent pas une réponse au traitement.

Chez les patients présentant une réponse virologique précoce, le taux de réponse virologique soutenue a atteint jusqu'à 75 % chez ceux qui ont observé leur schéma posologique (au moins 80 % du traitement prévu).

### **Anticorps anti-interféron**

Des anticorps anti-interféron neutralisants sont apparus chez 14 patients sur 294 (4,8 %) recevant 180 µg de PEGASYS et 1000 mg ou 1200 mg de COPEGUS. L'apparition d'anticorps anti-interféron neutralisants n'exclut pas une réponse virologique soutenue puisque 9 patients sur 14 ayant de tels anticorps ont présenté une réponse virologique soutenue.

### **Co-infection par le VIH et le VHC**

#### **Étude 3**

Lors de l'étude 3 sur la co-infection, 859 patients co-infectés par le VIH et le VHC ont été randomisés pour recevoir PEGASYS, PEGASYS RBV ou l'interféron alfa-2a à raison de 3 MUI trois fois par semaine et 800 mg/jour de ribavirine pendant 48 semaines, suivi d'une période de suivi sans traitement de 24 semaines. Le tableau 12 résume les taux de réponse virologique soutenue obtenus dans les trois groupes de traitement pour l'ensemble des patients et par génotype.

**Tableau 11 Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais sur la co-infection par le VIH et le VHC**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, mode et durée d'administration	N	Sexe H/F	Âge moyen (Écart)	% de VHC de génotype 1
Étude 3	Étude randomisée, multicentrique, à insu partiel, contrôlée par agent actif et par placebo, et étude emboîtée sur les interactions médicamenteuses entre le PEG-IFN alfa-2a et les inhibiteurs de la protéase	PEGASYS 180 µg/semaine avec un placebo pendant 8 semaines et suivi de 24 semaines sans traitement	286	(234/52)	40 ans (22 – 66)	61 %
		PEGASYS 180 µg/semaine avec COPEGUS 800 mg/jour pendant 48 semaines et suivi de 24 semaines sans traitement	288	(232/57)	39,7 ans (20 – 64)	61 %
		Interféron alfa-2a 3 MUI trois fois/semaine et ribavirine 800 mg/jour pendant 48 semaines et suivi de 24 semaines sans traitement	285	(231/54)	40,1 ans (18 – 74)	60 %

**Tableau 12 Réponse virologique soutenue chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC**

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

\* PEGASYS 180 µg COPEGUS 800 mg vs interféron alfa-2a 3 MUI COPEGUS 800 mg : Rapport de cotes (IC à 95 %) = 5,40 (3,42 à 8,54); valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = < 0,0001

\* PEGASYS 180 µg COPEGUS 800 mg vs PEGASYS 180 µg : Rapport de cotes (IC à 95 %) = 2,89 (1,93 à 4,32), valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = < 0,0001

\* Interféron alfa-2a 3 MUI COPEGUS 800 mg vs PEGASYS 180 µg : Rapport de cotes (IC à 95 %) = 0,53 (0,33 à 0,85), valeur *p* (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié) = < 0,0084

### Prévisibilité de la réponse

Les patients qui ne présentent pas une réponse virologique précoce à PEGASYS RBV (c.-à-d. si le virus n'est pas indétectable ou si le titre d'ARN du VHC n'est pas réduit d'au moins 99 % par rapport au départ à la fin de 12 semaines de traitement) ont peu de chances de présenter une réponse virologique soutenue en poursuivant le traitement jusqu'à la 72<sup>e</sup> semaine. Dans l'étude clinique n° 3 sur la co-infection, on a observé une valeur prédictive négative de 98 % chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par PEGASYS RBV. On a relevé une valeur prédictive positive de 45 % et de 70 %, respectivement, chez les patients co-infectés porteurs du génotype 1 et du génotype 2 ou 3 recevant l'association PEGASYS RBV.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine)

#### Pharmacologie non clinique

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

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

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

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

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

Ribavirine : La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse qui a présenté une activité immunomodulatrice de même qu'une activité antivirale sur certains virus à ARN et à ADN *in vitro*. Le mécanisme par lequel la ribavirine en association avec le peginterféron alfa-2a exerce ses effets contre le virus de l'hépatite C (VHC) est inconnu, mais il fait probablement intervenir des activités immunomodulatrice et antivirale directes. L'inhibition de la réplication de l'ARN subgénomique du VHC qui a été observée dans des cellules hépatiques humaines avec l'association de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) et de ribavirine est plus qu'additive.

## TOXICOLOGIE

### **PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine)**

#### **Peginterféron alfa-2a (PEG-IFN)**

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

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

Une autre étude de 4 semaines, chez le singe, aux doses de 15, 100 et 600 µg/kg par jour, a permis de mieux caractériser le profil de toxicité du PEG-IFN. Elle a mis en évidence des effets semblables à ceux décrits ci-dessus, mais plus prononcés. Chez une guenon traitée à la dose de 600 µg/kg par jour, des effets indésirables marqués, avec signes cliniques et modifications anatomopathologiques (anémie régénérative, leucopénie, thrombopénie et élévations des enzymes hépatiques) ont nécessité l'interruption du traitement. Ces effets n'ont pas réapparu après la reprise du traitement. Aucune observation histopathologique n'a été relevée dans les études de toxicité à doses multiples.

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

Malgré la nette réduction de l'exposition sérique au fil du temps, l'exposition (ASC, C<sub>max</sub>) est restée considérablement plus élevée chez les animaux étudiés que chez les patients.

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

Cancérogénèse : Le pouvoir cancérogène de l'interféron alfa-2a n'a pas fait l'objet d'étude.

Mutagenèse : L'interféron alfa-2a n'est ni mutagène ni clastogène selon le test d'Ames de mutation génique sur bactéries et le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur lymphocytes humains, en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Altération de la fertilité : Comme avec d'autres interférons alpha, on a observé une prolongation du cycle menstruel, accompagnée d'un retard et d'une diminution du pic de  $17\beta$ -œstradiol et de progestérone, suivant l'administration de peginterféron alfa-2a à des guenons cynomolgus. Le rythme menstruel est revenu à la normale après l'arrêt du traitement. Des effets semblables chez le singe ont déjà été associés à la survenue d'avortements spontanés en plus de l'altération de la fertilité des guenons. L'effet du peginterféron alfa-2a sur la fertilité des mâles n'a pas fait l'objet d'étude. Toutefois, le traitement par interféron alfa-2a n'a pas eu d'effet néfaste sur la fertilité de mâles rhésus traités pendant 5 mois à des doses allant jusqu'à  $25 \times 10^6$  UI/kg par jour.

Les tableaux 13 à 18 résument les résultats des études de toxicologie réalisées avec le PEG-IFN.

**Tableau 13 Peginterféron alfa-2a : Résumé des résultats des études de toxicité aiguë (doses uniques)**

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



Tableau 14

**Peginterféron alfa-2a : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le singe – Administration sous-cutanée 2 fois par semaine pendant 4 semaines**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Moment du prélèvement (jour)	Moment du prélèvement (dose)	Taux [sérique] moyen (ng/mL)	C <sub>max</sub> moyenne ± É.-T. (ng/mL)	ASC <sub>0-72 h</sub> moyenne (ng•h/mL)	Effets reliés au traitement	Titre d'anticorps neutralisants <sup>b</sup>
Singe cynomolgus  3 par sexe par groupe	15	1	1		98 ± 21	6 000	Pas d'effet toxique observé. Anticorps totaux anti-IFN présents chez une femelle le 15 <sup>e</sup> jour et chez tous les singes à la fin de l'étude.	Médiane : 22,5
		15	4 <sup>a</sup>	46				Intervalle : 17,5 à 400
		26	8		184 ± 320	9 770		
	187,5	1	1		2 050 ± 263	130 000	Modifications passagères après 2 semaines de traitement : ↓ protéinémie moyenne (albumine, fractions de globuline) et calcémie par rapport aux valeurs préthérapeutiques. ↑ ALT chez 2 mâles et AST chez 1 mâle. Pas de modification histologique observée. Anticorps totaux anti-IFN présents chez 1 mâle et 2 femelles le 15 <sup>e</sup> jour et chez tous les singes à la fin de l'étude.	Médiane : 60
		5	4 <sup>a</sup>	1 818				Intervalle : 30 à 400
		26	8		203 ± 178	13 200		
	562,5	1	1		6 565 ± 1 403	392 000	Modifications passagères observées : ↓ nombre moyen de plaquettes avant la 3 <sup>e</sup> et la 5 <sup>e</sup> dose chez 1 mâle et 1 femelle; ↓ nombre de GB et de neutrophiles avant la 3 <sup>e</sup> dose; ↓ protéinémie et calcémie moyennes avant la 5 <sup>e</sup> dose; ↑ AST et ALT chez 1 mâle et 1 guenon; ↑ poids absolus et relatifs du foie et de la rate. Pas d'observation histopathologique. Anticorps totaux anti-IFN présents chez tous les singes le 15 <sup>e</sup> jour et à la fin de l'étude.	Médiane : 280
		15	4 <sup>a</sup>	113				Intervalle : 60 à 560
		26	8		328 ± 169	22 400		

<sup>a</sup> Prélèvements seulement 72 h après la 4<sup>e</sup> dose.

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

Tableau 15

**Peginterféron alfa-2a : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le singe – Administration sous-cutanée 1 fois par jour pendant 4 semaines suivies d'une période de rétablissement de 4 semaines**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Moment du prélèvement (jour)	Taux sérique moyen <sup>a</sup> (ng/mL)	C <sub>max</sub> moyenne <sup>b</sup> ± É.-T. (ng/mL)	ASC <sub>0-24 h</sub> moyenne <sup>b</sup> (ng•h/mL)	Effets reliés au traitement	Titre total d'anticorps (unités de liaison à l'IFN/mL)	Titre d'anticorps neutralisants <sup>d</sup>
Singe cynomolgus 5 par sexe par groupe	15	1		133	1 970	Modifications passagères maximales le 8 <sup>e</sup> jour et/ou le 15 <sup>e</sup> jour : ↓ nombre moyen de plaquettes, significative seulement chez les mâles; ↓ nombre de GB (neutrophiles); ↓ réticulocytes. ↑ TCA chez certains mâles et femelles. Aucune découverte histopathologique.	<u>16<sup>e</sup> jour (traitement)</u>	<u>16<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>
		2	133	-	-		1 singe sur 10 = 1 110	Médiane : 298
		4	419	-	-		<u>29<sup>e</sup> jour (traitement)<sup>c</sup></u>	Intervalle : 75 à 520
		8		1070	23 700		Médiane : 1 632	
		9	1 072				Intervalle : 0 à 8 196	<u>29<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>
		11	948				<u>16<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>	Médiane : 210
		16	270				Médiane : 795	Intervalle : 130 à 480
		18	331				Intervalle : 580 à 2 391	
		23	50				<u>29<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>	
		25	46				Médiane : 753	
29 <sup>c</sup>	70			Intervalle : 0 à 1 125				
	100	1		1 250	18 800	Modifications passagères, maximales le 8 <sup>e</sup> jour et/ou le 15 <sup>e</sup> jour : ↓ nombre moyen de plaquettes, significative seulement chez les mâles; ↓ nombre de GB (neutrophiles); ↓ réticulocytes; ↓ fibrinogène chez les mâles. ↑ TCA chez certains mâles et femelles. ↓ protéinémie totale. Aucune découverte histopathologique.	<u>16<sup>e</sup> jour (traitement)</u>	<u>16<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>
		2	1 250	-	-		Médiane : 573	Médiane : 800
		4	4 776	-	-		Intervalle : 0 à 2 228	Intervalle : 640 à 960
		8		9 240	209 000		<u>29<sup>e</sup> jour (traitement)<sup>c</sup></u>	
		9	8 280				Médiane : 3 880	<u>29<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>
		11	8 693				Intervalle : 0 à 20 475	Médiane : 1 880
		16	778				<u>16<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>	Intervalle : 1 200 à 2 560
		18	390				Médiane : 2 657	
		23	251				Intervalle : 608 à 4 050	
		25	169				<u>29<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>	
29 <sup>c</sup>	199			Médiane : 2 069				
				Intervalle : 0 à 3 833				
	600	1		6 670	102 000	Modifications passagères maximales le 8 <sup>e</sup> jour et/ou le 15 <sup>e</sup> jour : ↓ nombre moyen de plaquettes, significative seulement chez les mâles; ↓ nombre de GB (neutrophiles); ↓ réticulocytes; ↓ fibrinogène chez les mâles. ↑ significative du TCA. ↑ indice de distribution érythrocytaire le 22 <sup>e</sup> jour et à la fin du traitement. À la plupart des contrôles, ↓ minime de Ht, Hb et nombre de GR chez les mâles. ↓ protéinémie totale. ↓ calcémie et azotémie chez les femelles. Aucune découverte histopathologique.	<u>16<sup>e</sup> jour (traitement)</u>	<u>16<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>
		2	6 674				Médiane : 3 678	Médiane : 1 840
		4	21 445				Intervalle : 0 à 9 736	Intervalle : 400 à 4 267
		8		48 900	1 120 000		<u>29<sup>e</sup> jour (traitement)<sup>c</sup></u>	
		9	48 270				Médiane : 14 031	<u>29<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>
		11	37 113				Intervalle : 486 à 54 694	Médiane : 880
		16	684				<u>16<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>	Intervalle : 760 à 8 320
		18	365				Médiane : 9 397	
		23	329				Intervalle : 2 601 à 18 225	
		25	631				<u>29<sup>e</sup> jour (rétablissement)</u>	
29 <sup>c</sup>	572			Médiane : 5 931				
				Intervalle : 1 145 à 11 328				

<sup>a</sup> Concentrations sériques moyennes obtenues à partir des prélèvements aux jours indiqués, avant l'administration.

<sup>b</sup> C<sub>max</sub> et ASC<sub>0-24 h</sub> calculées aux jours 1 et 8 de la période de traitement.

<sup>c</sup> Prélèvements 24 h après la dernière dose (28<sup>e</sup> dose).

<sup>d</sup> Les titres d'anticorps neutralisants indiqués correspondent à l'inverse de la dernière dilution du sérum qui réduit la concentration efficace d'IFN alfa-2a de 20 à 1 U/mL.

**Tableau 16 Peginterféron alfa-2a : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le singe – Administration sous-cutanée 2 fois par semaine pendant 13 semaines suivies d’une période de rétablissement de 4 semaines**

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

<sup>a</sup> Les intervalles des valeurs observées figurent entre parenthèses.

<sup>b</sup> Les titres d’anticorps neutralisants indiqués correspondent à l’inverse de la dernière dilution de l’antisérum qui réduit la concentration d’IFN alfa-2a de 10 à 1 unité de laboratoire/mL.

**Tableau 17 Résumé des effets du peginterféron alfa-2a sur les hormones sexuelles des guenons dans l'étude pilote**

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

Tableau 18

**Résumé des effets du peginterféron alfa-2a sur les hormones sexuelles des guenons dans l'étude pilote suivie d'une période de rétablissement**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (µg/kg)	Durée, voie d'administration et posologie	Moment du prélèvement (dose)	C <sub>max</sub> moyenne ± E. T. (ng/mL)	ASC <sub>0-48 h</sub> moyenne ± E. T. (ng•h/mL)	Médiane du titre d'anticorps neutralisants <sup>b</sup>	Effets reliés au traitement		
Singe cynomolgus 5 femelles par groupe	Interféron alfa-2a : 25 MUI/kg par jour	Injection i.m. chaque jour pendant 1 cycle menstruel ou 6 semaines au maximum. Période de rétablissement : 1 cycle menstruel				96 h après la dernière dose : <u>Médiane</u> : 2 000 <u>Intervalle</u> : 1 000 à 32 000	Cycle menstruel prolongé (chez 4 guenons sur 5), avec diminution et retard des pics de 17β-œstradiol et de progestérone. Ces modifications ont été réversibles.  <u>Durée moyenne du cycle<sup>c</sup></u> : Période de traitement : 39,2 jours Période de rétablissement : 32,6 jours		
			100	Injection s.c. 3 fois par semaine pendant 1 cycle menstruel ou 6 semaines au maximum. Période de rétablissement : 1 cycle menstruel.	1 4 7 Dernière dose	1 650 ± 284 3 540 ± 743 1 410 ± 3 020 2 000 ± 2 280		53 400 ± 13 800 159 000 ± 30 200 43 000 ± 91 100 98 600 ± 104 000 <sup>a</sup>	96 h après la dernière dose : <u>Médiane</u> : 1 600 <u>Intervalle</u> : 400 à 51 200  20 jours après la dernière dose : <u>Médiane</u> : 3 200 <u>Intervalle</u> : 200 à 51 200
			600	Injection sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 1 cycle menstruel ou 6 semaines au maximum. Période de rétablissement : 1 cycle menstruel	1 4 7 Dernière dose	8 870 ± 2 560 24 400 ± 7 910 197 ± 178 2 050 ± 1 230		298 000 ± 79 700 1 060 000 ± 318 000 5 410 ± 3 190 138 000 ± 105 000 <sup>a</sup>	96 h après la dernière dose : <u>Médiane</u> : 6 400 <u>Intervalle</u> : 3 200 à 12 800  20 jours après la dernière dose : <u>Médiane</u> : 12 800 <u>Intervalle</u> : 3 200 à 12 800

<sup>a</sup> Les valeurs de la dernière dose représentent l'ASC<sub>0-96 h</sub> moyenne.

<sup>b</sup> Les titres d'anticorps neutralisants indiqués correspondent à l'inverse de la dernière dilution d'antisérum qui réduit la concentration d'IFN alfa-2a de 10 à 1 unité de laboratoire/mL.

<sup>c</sup> Durée moyenne du cycle des témoins traités par le véhicule : période de traitement, 27,8 jours ; période de rétablissement, 28,0 jours.

### **Peginterféron alfa-2a et ribavirine en association**

La toxicité du traitement d'association a été étudiée pendant quatre semaines chez le singe cynomolgus. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 19. À la dose de 100 mg/kg/jour de ribavirine seule, l'érythron a présenté des effets évocateurs d'une légère anémie. Ces effets ont été légèrement plus intenses chez les singes recevant 600 µg/kg de PEG-IFN alfa-2a deux fois par semaine plus 100 mg/kg/jour de ribavirine. Ces doses sont respectivement 400 fois plus élevées que la dose clinique hebdomadaire prévue de PEG-IFN alfa-2a (180 µg/semaine, 3 µg/kg pour une personne de 60 kg) et à peu près six fois plus élevées que la dose clinique quotidienne prévue de ribavirine (1000 mg/jour pour une personne de 60 kg ou 16 mg/kg/jour).

Les singes recevant uniquement 50 mg/kg/jour de ribavirine n'ont pas présenté d'effets sur l'érythron. Ceux qui ont reçu 600 µg/kg de PEG-IFN alfa-2a deux fois par semaine plus 50 mg/kg/jour de ribavirine ont présenté des diminutions des paramètres des globules rouges (GR).

La microscopie et la cytologie de la moelle osseuse ont révélé une hypoplasie érythroïde chez un des 10 animaux traités par 600 µg/kg de PEG-IFN alfa-2a deux fois par semaine plus 50 mg/kg/jour de ribavirine et chez deux des 10 animaux traités par 600 µg/kg de PEG-IFN alfa-2a deux fois par semaine plus 100 mg/kg/jour de ribavirine.

Aucun effet toxique nouveau ou inattendu n'a été observé chez les animaux recevant le traitement d'association plutôt que la ribavirine seule ou le PEG-IFN alfa-2a seul.

**Tableau 19 PEGASYS + ribavirine : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le singe – Administration sous-cutanée bihebdomadaire de PEGASYS et administration orale (gavage) quotidienne de ribavirine**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Jour du prélèvement	Ro 20-9963 dans le sérum		Ro 20-9963 dans le sang		Ro 25-8310 dans le sérum		FNS nU/mL	Effets reliés au traitement
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>1-24</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>1-24</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>1-48</sub> (ng•h/mL)		
Singe cynomolgus	50 – Rib	1	383	5 800	2 630	29 700				Changement de couleur de l'urine, Légère ↓ poids corporel et consommation alimentaire, ↓ cholestérol
		15	1 510	2 580	3 320	60 600				
		29	1 700	N.D.	25 900	141 000				
5 par sexe par groupe dans l'étude principale; 2 par sexe par groupe dans l'étude de toxicocinétique	100 – Rib	1	474	7 060	1 810	23 400				Air déshydraté, légère ↓ poids corporel et consommation alimentaire, ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, ↑ réticulocytes, ↓ cholestérol, hyperplasie érythroïde – cytologie de la moelle osseuse
		15	3 120	51 100	50 100	565 000				
		29	2 810	52 200	38 900	695 000				
	600 - PEG	38							80- > 640	Air déshydraté, changement de couleur de l'urine, ↓ fèces, légère ↓ poids corporel et consommation alimentaire, légère et passagère ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, ↑ réticulocytes, ↓ GB, plaquettes, neutrophiles, ↑ protéines totales, albumine, globuline, bilirubine totale, calcium, phosphore
		54							320- > 640	
	50 – Rib + 600 - PEG	1	214	4 860	394	7 790	10 500	297 000		Air déshydraté, changement de couleur de l'urine, ↓ fèces, légère ↓ poids corporel et consommation alimentaire, ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, ↑ réticulocytes, ↓ GB, plaquettes, neutrophiles, ↑ protéines totales, albumine, globuline, bilirubine totale, calcium, phosphore, hyperplasie érythroïde – cytologie de la moelle osseuse, hypoplasie érythroïde – histopathologie et cytologie de la moelle osseuse
		15	1 460	26 500	2 910	54 600	2 830	54 700		
		29	1 470	23 000	51 200	159 000	307	9 380		
		38							80- > 640	
	100 – Rib + 600 - PEG	1	931	14 000	1 250	24 100	11 100	360 000		Air déshydraté, changement de couleur de l'urine, ↓ fèces, légère ↓ poids corporel et consommation alimentaire, ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, ↑ réticulocytes, ↓ GB, plaquettes, neutrophiles, ↓ cholestérol, ↑ protéines totales, albumine, globuline, bilirubine totale, calcium, phosphore, hypoplasie érythroïde – histopathologie et cytologie de la moelle osseuse
		15	2 550	51 800	56 000	590 000	33 200	1 030 000		
		29	3 710	59 100	66 000	415 000	1 180			
38								40- > 640		
		54						> 640		

Rib = Ro 20-9963 (ribavirine), PEG = Ro 25-8310 (interféron alfa-2a pégylé)

FNS = Facteur de neutralisation sérique, N.D. = non disponible à cause du décès de 1 femelle le jour 28.



## **Ribavirine**

Les études sur l'administration de doses multiples à des rongeurs ont permis de constater des effets sur l'érythron (réduction du nombre de GR, de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite) à toutes les doses étudiées. Aux doses les plus fortes, ces effets évoquaient une anémie. Chez le chien, de légers effets sur l'érythron ont été observés seulement à la dose la plus forte (20 mg/kg/jour). Les effets notés sur l'érythron étaient similaires aux effets rapportés dans la littérature pour des singes et des patients auxquels on avait administré de la ribavirine.

Parmi les constatations histopathologiques qui correspondaient aux effets notés sur l'érythron mentionnons une hématoïèse splénique extramédullaire chez les rongeurs et une hypercellularité de la moelle du fémur chez le rat. Une hypoplasie érythroïde au niveau de la moelle osseuse a été observée chez des souris décédées ayant reçu 200 et 400 mg/kg/jour dans l'étude de 4 semaines et chez des rats ayant reçu la dose la plus forte (160 mg/kg/jour) dans l'étude de 13 semaines.

Une diminution du nombre de leucocytes et/ou de lymphocytes a été observée à des doses relativement fortes chez les rongeurs et à toutes les doses étudiées (5 à 20 mg/kg/jour) chez le chien.

Comme il était signalé dans la littérature, une déplétion lymphoïde a été mise en évidence par la microscopie à la plupart des doses étudiées chez les rongeurs.

Des effets gastro-intestinaux (nécrose de cellules glandulaires et diminution du nombre de cellules épithéliales) ont été remarqués chez des rongeurs morts prématurément. Des constatations semblables ainsi qu'une érosion et une inflammation chronique ont aussi été constatées chez des chiens traités à raison de 10 et 20 mg/kg/jour.

La majorité des effets observés lors des études sur l'administration de doses multiples de ribavirine ont régressé à l'arrêt du traitement.

Ces études de toxicité sur la ribavirine sont résumées dans les tableaux 20 à 24.

**Tableau 20 Ribavirine : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez la souris – Administration orale (gavage) quotidienne pendant 4 semaines**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	C <sub>max</sub> moyenne (ng/mL)	ASC <sub>0-24h</sub> moyenne (ng•h/mL)	Taux sanguin moyen [taux moyen dans les GB] (ng/mL)*	Effets reliés au traitement
Souris CD-1 10 par sexe par groupe – étude principale; 24 par sexe par dose et 6 par sexe - témoins; étude de toxicocinétique	30	1 148	11 591	77,9 [77,3 – moyenne de 4 animaux]	↓ érythrocytes (mâles), ↓ ALT (mâles), ↑ hématopoïèse extramédullaire splénique
	100	3 394	35 490	184 [171 -1 seul animal]	↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ plaquettes, ↓ ALT, ↑ hématopoïèse extramédullaire splénique
	200	4 585	71 887	440 [563 -1 seul animal]	↑ mortalité, ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↓ leucocytes, ↓ lymphocytes, ↑ plaquettes, ↓ ALT et AST, ↓ poids relatif des testicules et des épидидymes, ↑ poids relatif et absolu de la rate, ↑ hématopoïèse extramédullaire splénique; les effets suivants ont été constatés chez les animaux décédés : nécrose de cellules glandulaires et hyperplasie régénérative dans l'intestin grêle et le gros intestin; déplétion lymphoïde et nécrose dans le thymus, la rate et les ganglions mésentériques; hypertrophie corticosurrénale, atrophie des glandes salivaires, congestion et hypocellularité dans la moelle osseuse, et hypospermie dans l'épididyme
	400	19 570	N.D. (mâles) 142 513 (femelles)	N.D.	↑ mortalité (tous les animaux sont décédés); ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↓ leucocytes, ↓ lymphocytes, ↑ plaquettes, ↓ ALT et AST, nécrose de cellules glandulaires et hyperplasie régénérative dans l'intestin grêle et le gros intestin; déplétion lymphoïde et nécrose dans le thymus, la rate et les ganglions mésentériques; hypertrophie corticosurrénale, atrophie des glandes salivaires, congestion et hypocellularité dans la moelle osseuse, et hypospermie dans l'épididyme

N.D. = Non disponible

Note : Les échantillons des groupes sous 30, 100 et 200 mg/kg/jour ont été prélevés les 28<sup>e</sup> et 29<sup>e</sup> jours d'administration, tandis que ceux du groupe sous 400 mg/kg/jour ont été prélevés le 12<sup>e</sup> jour.

\*Les concentrations de ribavirine dans le sang entier et dans les érythrocytes ont été déterminées dans des échantillons prélevés 24 heures après la dernière dose (le 29<sup>e</sup> jour). Comme les animaux du groupe 5 sont décédés ou ont été sacrifiés au plus tard le 12<sup>e</sup> jour, la ribavirine n'a pas été dosée dans le sang entier de ces animaux.

**Tableau 21 Ribavirine : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le rat – Administration orale (gavage) quotidienne pendant 13 semaines**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Jour de prélèvement	Sérum		Taux sanguin moyen (ng/mL)	Taux moyen dans les GB. (ng/mL)		Effets reliés au traitement
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)		Mâles	Femelles	
Rat Wistar 12 par sexe par groupe – étude principale; 15 par sexe par groupe – étude de toxicocinétique	10	1	112	1 044	2	N.R.	19,7	↓ hémoglobine et ↓ hématocrite
		28	145	1 969	17	15,5	6,4	
		91	132	1 861	24	27,2	17,7	
	40	1	363	5 625	25	N.R.	N.R.	↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, déplétion lymphoïde thymique, ↓ poids du thymus et lésions cutanées
		28	539	8 681	65	N.R.	91,8	
		91	538	8 952	119	54,7	128	
	80	1	700	9 930	65	N.R.	N.R.	↓ poids corporel, ↓ gain de poids corporel, ↓ consommation alimentaire, plaies cutanées ou gales, ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ plaquettes, ↓ cholestérol, ↑ phosphore inorganique, ↓ poids du thymus, lésions cutanées et déplétion lymphoïde thymique
		28	858	13 584	157	N.R.	14,8	
		91	947	16 842	244	104	130	
	160	1	1 202	16 963	151	17,8	45,8	Mortalité, air vouûté, air maigre, hypoactivité, sensibilité au toucher, émission de sons, écoulement nasal, rares selles liquides ou absence de selles, pâleur des yeux, respiration audible, irrégulière et difficile, pâleur des oreilles et du corps, plaies cutanées ou gales, corps entier froid au toucher, ↓ poids corporel, ↓ gain de poids corporel, ↓ consommation alimentaire, ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ réticulocytes, ↑ plaquettes, ↓ nombre absolu de lymphocytes, ↑ rapport M/E et hypoplasie érythroïde (cytologie de moelle osseuse), ↑ temps de Quick, ↓ temps de céphaline activé, ↓ protéines totales, ↓ albumine, ↓ globuline, ↑ rapport albumine/globuline, ↓ cholestérol, ↓ triglycérides, ↑ AST, ↑ phosphore inorganique, ↑ poids du cœur, des poumons et de la rate, ↓ poids du thymus, peau croûteuse, lésions cutanées, déplétion lymphoïde thymique, déplétion des zones thymodépendantes de la rate et des ganglions mésentériques, ↓ précurseurs érythroïdes et myéloïdes dans la moelle osseuse, hématopoïèse extramédullaire, ↑ macrophages alvéolaires mousseux, dégénérescence et nécrose hépatocellulaires, pigment hépatique et ↓ nombre de cellules épithéliales dans la muqueuse gastro-intestinale (mâles au sacrifice imprévu)
		28	2 022	35 908	636	388	172	
		91	2 809	46 350	936	487	1 041	

N.R. = Non rapporté à cause de concentrations négatives de Ro 20-9963 dans les globules rouges.

**Tableau 22 Ribavirine : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez la souris – Administration orale (gavage) quotidienne pendant 26 semaines**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Jour du prélèvement	Sérum		Effets reliés au traitement
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24h</sub> (ng•h/mL)	
Souris hétérozygote(+/-) P53 N5 (20 par sexe par groupe) — étude principale; souris C57BL/6 (66 par sexe par groupe) — étude de toxicocinétique	10	1	1 145	6 305	Aucun effet relié au traitement n'a été observé
		183	8 93	6 520	
	50	1	2 500	21 500	↓ hémoglobine, ↑ indice de distribution érythrocytaire, ↓ poids absolu et relatif des testicules et des épидидymes, ↓ poids absolu et relatif des testicules et des épидидymes
		183	3 180	23 150	
	100	1	3 706	29 400	↓ hémoglobine, ↓ hémocrite, ↑ indice de distribution érythrocytaire, ↓ poids absolu et relatif des testicules et des épидидymes, ↓ poids absolu et relatif de la rate
		183	3 810	33 800	

\*Une tendance accrue à la mortalité et à la déplétion lymphoïde de la rate et du thymus a été observée chez les mâles.

**Tableau 23 Ribavirine : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le rat – Administration orale (gavage) quotidienne pendant 26 semaines**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Jour du prélèvement	Sérum		Taux sanguin moyen (ng/mL)	Taux moyen dans les GB (ng/mL)		Effets reliés au traitement
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24h</sub> (ng•h/mL)		Mâles	Femelles	
Rat Wistar  20 par sexe par groupe – étude principale;	10	1	100	1 162	8	10,2	10,7	↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ plaquettes et déplétion lymphoïde thymique
		28	165	2 170	18	3,4	8,5	
		91	226	2 259	21	5,3	22,7	
		126	205	2 260	23	10,9	16,2	
		182	199	2 264	21	1,68	9,5	
15 par sexe par groupe – étude de toxicocinétique	35	1	324	4 054	30	6,7	4,9	↑ plaies cutanées ou gales, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ plaquettes, ↓ ALT, peau croûteuse, ulcération cutanée (histologie), déplétion lymphoïde thymique et hypercellularité de la moelle du fémur
		28	457	6 186	60	21,6	11,8	
		91	490	7 149	72	33,9	N.R.	
		126	612	8 521	89	47,2	18,0	
		182	537	7 925	69	18,0	5,1	
	70	1	663	8 744	67	9,4	1,7	Mortalité, ↑ plaies cutanées ou gales, ↑ respiration audible, ↓ poids corporel, ↓ gain de poids corporel, ↓ consommation alimentaire, ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ plaquettes, ↑ nombres absolu et relatif de réticulocytes, ↓ cholestérol, ↑ phosphore inorganique, ↓ ALT, peau croûteuse, ulcération cutanée (histologie), petit thymus, ↓ poids du thymus, déplétion lymphoïde thymique, hypercellularité de la moelle du fémur, hématopoïèse extramédullaire splénique et accumulation de pigment dans le foie
		28	887	6 857	141	49,4	57,0	
		91	1 007	17 244	205	74,2	41,9	
		126	1 297	21 460	265	81,7	103	
		182	1 138	19 152	197	30,0	71,8	

N.R. = Non rapporté à cause de concentrations négatives de Ro 20-9963 dans les globules rouges.

**Tableau 24 Ribavirine : Résumé des études de toxicité à doses multiples et des études de toxicocinétique chez le chien – Administration orale (gavage) quotidienne pendant 26 semaines**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Jour du prélèvement	Sérum		Taux sanguin moyen (ng/mL)	Taux moyen dans les GB (ng/mL)		Effets reliés au traitement
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24h</sub> (ng•h/mL)		Mâles	Femelles	
Chien beagle 7 par sexe par groupe	5	1	1 495	8 315	37,9	N.R.	N.R.	↓ nombre moyen de lymphocytes
		28	1 180	9 200	102,7	96,5	95,1	
		91	1 555	9 795	73,1	1,8	58,3	
		182	1 605	10 395	97,7	53,4	84,5	
	10	1	3 170	17 600	86,1	22,2	15,3	↓ nombre moyen de lymphocytes, dilatation ou nécrose des glandes duodénales
		28	2 855	18 550	142,5	61,0	81,9	
		91	3 405	19 450	202,5	89,8	345	
		182	3 700	23 100	174,5	74,8	78,5	
	20	1	7 175	35 700	236,5	18,2	205	Altérations fécales, ↓ poids corporel moyen (jusqu'à la 4 <sup>e</sup> semaine), ↓ gain de poids corporel (jusqu'à la 4 <sup>e</sup> semaine), ↓ consommation alimentaire (jusqu'à la 4 <sup>e</sup> semaine), ↓ nombre moyen de lymphocytes, ↓ GB, ↓ érythrocytes, ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ réticulocytes, ↓ ALT, ↓ protéines totales, ↑ pigmentation de la pulpe splénique rouge, pigmentation des cellules de Kupffer du foie, ↑ dilatation ou nécrose des glandes duodénales, érosion de l'iléon, inflammation chronique de l'intestin grêle
		28	6 888	42 600	386	250	286	
		91	7 175	40 450	273,5	N.R.	N.R.	
		182	6 145	40 050	358	121	152	

N.R. = Non rapporté à cause de concentrations négatives de Ro 20-9963 dans les globules rouges.

Carcinogénèse : Les résultats d'une étude de 6 mois chez la souris hétérozygote (+/-) P53 et d'une étude de 2 ans chez le rat sur le pouvoir carcinogène n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des diverses lésions néoplasiques qui serait liée au traitement, pour des doses allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 100 mg/kg/jour (six fois plus que la dose thérapeutique) et de 60 mg/kg/jour, respectivement. Toute proportion de surface corporelle gardée, ces doses représentaient environ 0,5 et 0,6 fois la dose maximale recommandée de ribavirine sur 24 heures chez l'humain. La dose de 100 mg/kg/jour a produit une  $ASC_{0-24h}$  de 34  $\mu g \cdot h/mL$ . L' $ASC_{0-12h}$  de la ribavirine chez l'humain était de 26,4  $\mu g \cdot h/mL$  (valeur calculée dans des échantillons prélevés après la dose de ribavirine du matin), ce qui est similaire à l'exposition notée avec la dose étudiée la plus forte de l'étude sur la souris, qui n'a donné lieu à aucune néoplasie reliée au traitement.

Mutagenèse : La ribavirine a donné des résultats négatifs dans le test d'Ames sur le pouvoir mutagène, des résultats positifs dans le test du lymphome de souris *in vitro* et des résultats négatifs dans le test du micronoyau *in vivo*. Voir le tableau 25.

**Tableau 25 Ribavirine : Résumé des études sur le pouvoir mutagène et génotoxique**

Titre	Système de dosage	Concentration/dose de ribavirine administrée	Durée de l'exposition	Constatations
Test de mutation génique sur bactéries	Test d'Ames : méthode standard sur les souches TA98, 100, 1535 et 1537 de <i>Salmonella typhimurium</i> et la souche WP2uvrA de <i>Escherichia coli</i> avec ou sans activation métabolique	3,33 à 5000 µg/plaque ( <i>Salmonella typhimurium</i> ); 10,00 à 5000 µg/plaque ( <i>Escherichia coli</i> )	2 jours	Aucune activité mutagène n'a été observée en présence ou en l'absence d'activation métabolique.
Test <i>in vitro</i> du lymphome de souris	Lignée cellulaire L5178Y du lymphome de souris	7,85 à 2500 µg/mL	4 heures de traitement	Résultat positif en l'absence d'activation; résultat faiblement positif en présence d'activation
Test <i>in vivo</i> du micronoyau chez la souris	Érythrocytes polychromatiques dans la moelle osseuse de souris CD-1	500, 1000, 2000 mg/kg/jour	3 jours	↓ rapport érythrocytes polychromatiques/érythrocytes normochromatiques à toutes les doses, ce qui indique une cytotoxicité pour la moelle osseuse; pas de ↑ érythrocytes polychromatiques micronucléés (négatif)



### *Toxicologie de la reproduction*

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée sur l'association de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) et de COPEGUS (ribavirine). D'après l'ensemble des données sur le PEG-IFN alfa-2a seul et la ribavirine seule, le traitement d'association est tératogène et toxique pour la reproduction. Des effets sur les paramètres de la reproduction peuvent être attribués à chacun des deux médicaments. Ces effets devraient régresser complètement après l'arrêt du traitement. Le pouvoir tératogène du traitement d'association est attribué à la ribavirine, dont le pouvoir tératogène est bien connu.

Beaucoup de données ont été publiées relativement au pouvoir tératogène de la ribavirine. D'après ces données, la ribavirine est tératogène chez tous les rongeurs étudiés (souris, rat et hamster) après l'administration d'une seule ou de plusieurs doses. Il a suffi de 2,5 mg/kg de ribavirine pour produire des effets tératogènes. Quant aux autres espèces (lapin et babouin), les études publiées n'étaient pas assez bien conçues pour permettre d'évaluer catégoriquement le pouvoir tératogène de la ribavirine.

Les résultats d'une étude (dite de segment I) sur l'effet de la ribavirine sur la fertilité du rat (tableau 26) ont révélé une augmentation de la perte pré-implantation et du taux de résorption chez les femelles recevant la dose moyenne (30 mg/kg/jour) et la forte dose (100 mg/kg/jour). Ces résultats sont compatibles avec un effet inhibiteur de la ribavirine sur les cellules à multiplication rapide et ont confirmé que la ribavirine est embryotoxique.

Les résultats de cette étude ont aussi démontré une faible réduction du nombre de spermatozoïdes chez les mâles recevant la forte dose de ribavirine. Cette réduction du nombre de spermatozoïdes n'a pas altéré la fertilité des femelles non traitées qui se sont accouplées avec ces mâles. La diminution observée du nombre de spermatozoïdes est compatible avec des rapports publiés, selon lesquels l'administration orale de 35, 75 et 150 mg/kg de ribavirine à des souris pendant un maximum de 6 mois avait réduit le nombre de spermatides et la motilité des spermatozoïdes et augmenté le nombre de spermatozoïdes anormaux. En outre, des changements histopathologiques, y compris la dégénérescence de l'épithélium des tubes séminifères se traduisant principalement par une vacuolisation, une réduction de l'épaisseur et la nécrose des cellules germinales, avaient déjà été mis en évidence chez des animaux recevant  $\geq 35$  mg/kg/jour de ribavirine. Même si aucune constatation histopathologique reliée au traitement n'a été faite dans l'étude sur la fertilité du rat, une hypospermie au niveau de l'épididyme a été observée à l'examen microscopique de souris mâles qui étaient mortes prématurément. Ces souris avaient reçu de la ribavirine à raison de 200 ou 400 mg/kg/jour dans le cadre d'une étude de 4 semaines. D'après les données publiées, la toxicité testiculaire a régressé complètement en un ou deux cycles de spermatogenèse après l'arrêt du traitement. De même, le nombre de spermatozoïdes s'était normalisé à la fin de la période de rétablissement de 9 semaines de l'étude sur la fertilité du rat.

**Tableau 26 Ribavirine : Résumé des études de toxicité sur la reproduction : Administration orale (gavage)**

Espèce et nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Durée	Sérum		Effets reliés au traitement
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	
Rat Sprague-Dawley 20 femelles par groupe : étude principale;  11 femelles accouplées avec des mâles non traités par groupe : étude de toxicocinétique	10	pendant 4 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7 <sup>e</sup> jour de gestation	279 (jour 0) 291 (jour 27)	1 420 (jour 0) 1 970 (jour 27)	
	30	pendant 4 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7 <sup>e</sup> jour de gestation	484 (jour 0) 439 (jour 27)	4 220 (jour 0) 4 940 (jour 27)	↑ perte pré-implantation; ↑ taux de résorption
	100	pendant 4 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7 <sup>e</sup> jour de gestation	1 230 (jour 0) 1 380 (jour 27)	15 200 (jour 0) 18 300 (jour 27)	↓ consommation alimentaire de la mère; ↑ perte pré-implantation; ↑ taux de résorption ↓ nombre de petits vivants par portée
Rat Sprague-Dawley 20 femelles par groupe : étude principale; femelles accouplées avec des mâles non traités <b>(rétablissement)</b>	10	4 semaines + 6 semaines sans traitement avant l'accouplement			
	30	4 semaines + 6 semaines sans traitement avant l'accouplement			
	100	4 semaines + 6 semaines sans traitement avant l'accouplement			↓ gain de poids corporel durant le traitement; ↓ consommation alimentaire durant le traitement
Rat Sprague-Dawley 20 mâles par groupe : étude principale; 11 mâles accouplés avec des femelles non traitées par groupe : étude de toxicocinétique	10	pendant 9 semaines avant et durant l'accouplement	304 (jour 0) 219 (jour 62)	1 700 (jour 0) 1 970 (jour 62)	
	30	pendant 9 semaines avant et durant l'accouplement	954 (jour 0) 839 (jour 62)	6 310 (jour 0) 6 770 (jour 62)	↓ gain de poids corporel durant le traitement
	100	pendant 9 semaines avant et durant l'accouplement	2 010 (jour 0) 1 470 (jour 62)	17 600 (jour 0) 18 200 (jour 62)	↓ gain de poids corporel durant le traitement; ↓ consommation alimentaire durant le traitement; ↓ nombre de spermatozoïdes
Rat Sprague-Dawley 20 mâles par groupe : étude principale; mâles accouplés avec des femelles non traitées <b>(rétablissement)</b>	10	11 semaines + 9 semaines sans traitement avant l'accouplement			
	30	11 semaines + 9 semaines sans traitement avant l'accouplement			
	100	11 semaines + 9 semaines sans traitement avant l'accouplement			↓ gain de poids corporel durant le traitement; ↓ consommation alimentaire durant le traitement

## RÉFÉRENCES

1. Bernstein D *et al.* Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002; 35(3):704-8.
2. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology*. 1999; 29:264-70.
3. Bruchfeld A, Stahle L, Anderson J *et al.* Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection - A pilot study. *J Viral Hepat* 2001 Jul;8(4):287-92.
4. Charles SA, Harris JM, Pedder S, Kumar S. Improving hepatitis C therapy. Attaching a polyethylene glycol "tail" to interferon for better clinical properties. *Modern Drug Discovery* 2000:59-67.
5. Doglio A. Second generation of the automated Cobas Amplicor HCV assay improves sensitivity of hepatitis C virus RNA detection and yields that are more clinically relevant. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1567-9.
6. Fattovich G. A survey of adverse events in 11 241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996; 24:38-47.
7. Fleischer R, Boxwell D *et al.* Nucleoside Analogues and Mitochondrial Toxicity. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:e79-e80.
8. Fried MW, Shiffman, ML, Rajender Reddy K *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
9. Frye RF. Validation of the five drug "Pittsburgh cocktail" approach for assessment of selective regulation of drug-metabolizing enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:365-76.
10. Hadziyannis SJ *et al.* Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
11. Heathcote EJ. Multinational evaluation of the efficacy and safety of once-weekly peginterferon alfa-2a (PEG-IFN) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30(Suppl):316A.
12. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley E. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Eng J Med* 2000;343(23):1673-724.
13. Heathcote EJ. The pharmacokinetics of pegylated-40K interferon alfa-2a (PEG-IFN) in chronic hepatitis C (CHC) patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1999; 116(Suppl); A735.
14. Japour AJ. A Phase-I Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Combination Didanosine and Ribavirin in Patients with HIV-1 Disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1996;13:235-46.
15. Jie K, Rensma PL, Veen S, Bosch FH, Valentijn RM. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: Results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:193-5.

16. Johnson EM. The effects of ribavirin on development and reproduction: a critical review of published and unpublished studies in experimental animals. *J Am Coll Toxicol* 1990;9:551-61.
17. Knodell RG, Ishak KG, Black WC *et al.* Formulation and applications of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-5.
18. Mauss S, Valenti W *et al.* Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004 (18) No.13 F21-25.
19. McHutchinson JG *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
20. Monographie de Roferon-A<sup>®</sup> (Interferon alfa-2a, recombinant). Hoffmann-La Roche Limitée. Révisée le 22 juillet 2002.
21. Peck-Radosavljevic M. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28(5):1424-9.
22. Reddy R *et al.* Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Annals of Pharmacotherapy* 2000;24:948-1023.
23. Reddy KR *et al.* Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
24. Sata M. Mechanisms of thrombocytopenia induced by interferon therapy for chronic hepatitis. *Br J Gastroenterology* 1997; 32:206-10.
25. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP *et al.* Management of Viral Hepatitis: A Canadian Consensus Conference 2004. Disponible sur à l'adresse [www.hepatology.ca](http://www.hepatology.ca). Accédée le 16 août 2004.
26. Sim SM *et al.* Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Res Human Retrovir* 1998;14(18):1661-7.
27. Stremlo D. Antiproliferative activity of pegylated interferon alpha (Ro 25-8310). Roche Research Report No. N-181539, février 2000.
28. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Eng J Med* 2004;351(5):438-50.
29. Trepo C. Genotype and viral load as prognostic indicators in the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2000;7(4):250-7.
30. Trey C, Burns DG, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *N. Eng J Med.* 1966; 274:473-81.
31. Ware J. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999; 30(2):550-5.
32. Zeuzem S. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis. *J Viral Hepatitis* 2000; 7(5):327-34.
33. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 2000;343(23):1666-72.

34. Zeuzem S *et al.* Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alfa-2a. *Gastroenterology* 2001; 120:1438-47.
35. Zeuzem S. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998; 27:1149-56.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**P<sup>r</sup>PEGASYS RBV<sup>®</sup>**  
peginterféron alfa-2a et ribavirine

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

*Votre médecin vous a prescrit PEGASYS RBV, un traitement qui associe PEGASYS et COPEGUS, pour traiter votre hépatite C. Ce feuillet contient des renseignements sur PEGASYS RBV et des conseils qui vous aideront à obtenir le maximum d'efficacité de ces médicaments. Si vous avez des questions après l'avoir lu, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.*

*Avant de commencer le traitement, veuillez lire attentivement ce feuillet, discuter du matériel nécessaire avec votre médecin et vous assurer d'avoir tout ce qu'il faut à portée de la main.*

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament

PEGASYS RBV (peginterféron alfa-2a et ribavirine) sert à traiter l'hépatite C chronique, seul ou en association avec d'autres médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) dont l'utilisation en association a été autorisée au Canada, chez :

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

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

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

Si votre médecin vous a prescrit un autre médicament (qui agit en ciblant directement le virus de l'hépatite C afin de réduire la quantité de virus dans votre organisme), veuillez également lire le feuillet de renseignements sur ce médicament.

#### Effet de ce médicament

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est un médicament vendu sur ordonnance, qui appartient à la famille des interférons. Le

mot « interféron » désigne une sorte de protéine produite normalement par diverses cellules de l'organisme. Les interférons font partie du système de défense contre la maladie. Les scientifiques peuvent également synthétiser des interférons en dehors de l'organisme à des fins médicales. PEGASYS est aussi appelé peginterféron alfa-2a. PEGASYS est un interféron modifié qui diffère des interférons élaborés par l'organisme. Cette modification aide l'interféron à rester plus longtemps dans l'organisme et permet d'injecter PEGASYS une seule fois par semaine.

COPEGUS (ribavirine) est un antiviral, c'est-à-dire un médicament qui sert à lutter contre les infections, mais que l'on n'utilise pas tout seul pour traiter l'hépatite C. On prend COPEGUS en association avec PEGASYS pour traiter une hépatite C chronique (persistante) chez les adultes dont le foie fonctionne encore normalement.

#### Qu'est-ce que l'hépatite C?

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

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

Le traitement d'association par PEGASYS RBV peut réduire la quantité de VHC à un niveau non mesurable par les analyses de sang. Une telle diminution se produit chez 5 à 8 personnes sur 10 qui prennent PEGASYS RBV pendant environ un an. Après trois mois de traitement, une analyse de sang aidera votre médecin à déterminer la probabilité que vous présentiez une réponse prolongée au traitement. Il n'a pas été prouvé par des études cliniques que le traitement d'association par PEGASYS RBV peut guérir l'hépatite C (éliminer le virus pour toujours) ou l'empêcher de causer un cancer du foie ou une insuffisance hépatique. On ignore aussi si ce traitement peut empêcher une personne infectée de transmettre le VHC à une autre personne. On ne sait pas comment COPEGUS et PEGASYS agissent ensemble pour lutter contre l'hépatite C.

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

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

#### Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- **EFFETS NOCIFS SUR L'ENFANT À NAÎTRE.** COPEGUS, un des médicaments de PEGASYS RBV, peut causer des anomalies congénitales ou le décès d'un enfant à naître. Si vous êtes une femme et que vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse, ou si vous êtes un homme et que votre partenaire est enceinte ou envisage une grossesse, vous ne devez pas prendre le traitement d'association par PEGASYS RBV. Il faut absolument éviter une grossesse durant un traitement par PEGASYS RBV ainsi que pendant six mois après la fin du traitement, que la femme soit la patiente ou la partenaire d'un patient. Deux moyens de contraception efficaces (un par partenaire) doivent être employés au cours du traitement et pendant six mois par la suite. Durant cette période, la femme doit aussi subir un test de grossesse tous les mois pour s'assurer qu'elle n'est pas enceinte. Toute grossesse doit être signalée immédiatement à votre médecin.
- **Anémie.** Le traitement par PEGASYS RBV peut faire baisser votre nombre de globules rouges (anémie). Cela peut être dangereux, surtout si vous avez des problèmes cardiaques ou respiratoires. Cela risque d'aggraver des problèmes cardio-vasculaires ou circulatoires.
- Si vous avez fait une réaction allergique à d'autres interférons alpha, à la ribavirine ou à un composant de PEGASYS ou de COPEGUS.
- Si vous avez une hépatite auto-immune (hépatite causée par des auto-anticorps qui attaquent votre foie).
- Si vous avez une maladie du foie instable ou avancée.
- Si vous avez une maladie auto-immune (maladie qui résulte d'une réaction immunologique de l'organisme contre ses propres constituants), comme le psoriasis (maladie de la peau) ou la sarcoïdose.
- Si vous avez une co-infection par le VIH et le VHC, et votre médecin a déterminé que vous avez une maladie du foie instable ou avancée.
- Si vous avez une anomalie du sang, comme l'anémie (nombre trop bas de globules rouges), la thalassémie ou la drépanocytose (anémie à hématies falciformes).
- Chez les nouveau-nés et les nourrissons parce que PEGASYS contient de l'alcool benzylique. De rares cas de décès de nouveau-nés et de nourrissons ont été associés à une exposition excessive à l'alcool benzylique. On ne connaît pas la quantité d'alcool benzylique pouvant être toxique ou nocive chez les nouveau-nés et les nourrissons.
- Si vous avez des antécédents de maladie mentale (telle que dépression ou anxiété) ou en souffrez actuellement. En effet, le traitement par PEGASYS RBV risque de les aggraver. Dites à votre médecin si vous suivez ou avez déjà suivi un traitement pour un problème mental quelconque, y compris la dépression, l'idée de vous enlever la vie (idée suicidaire) ou la sensation d'avoir perdu contact avec la réalité, par exemple, si vous entendiez des voix ou voyiez des choses qui n'existaient pas (psychose). Si vous avez pris des médicaments pour ces problèmes, informez-en votre médecin.
- Si vous avez des problèmes avec votre glande thyroïde.
- Si vous allaitez.

#### **Ingrédient médicinal**

PEGASYS RBV<sup>®</sup>

Les ingrédients actifs de PEGASYS RBV sont le peginterféron alfa-2a et la ribavirine.

#### **Ingrédients non médicinaux**

**PEGASYS** : alcool benzylique, polysorbate 80, chlorure de sodium, acétate de sodium trihydraté, acide acétique et eau pour injection.

**COPEGUS** : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, éthylcellulose, glycolate sodique d'amidon, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, talc et triacétate de glycéryle.

#### **Présentation**

##### **PEGASYS**

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

*Flacons* : Chaque flacon contient 180 microgrammes (µg) de PEGASYS dans un volume de 1 mL.

*Auto-injecteur ProClick<sup>®</sup>* : Chaque auto-injecteur contient 180 µg de PEGASYS dans un volume de 0,5 mL.

##### **COPEGUS**

*Flacons* : Comprimés pelliculés roses contenant 200 mg de ribavirine.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

AVANT de commencer à prendre PEGASYS RBV, avisez votre médecin dans les cas suivants :

- **Si vous êtes enceinte, allaitez ou envisagez une grossesse au cours de votre traitement ou durant les six mois suivants.**
- Si vous êtes un homme dont la partenaire sexuelle est enceinte ou envisage une grossesse au cours de votre traitement ou durant les six mois suivants.
- Si vous avez une hépatite auto-immune (hépatite causée par des auto-anticorps qui attaquent votre foie).
- Si vous avez une maladie auto-immune (maladie qui résulte d'une réaction immunologique de l'organisme contre ses propres constituants), comme le psoriasis (maladie de la peau) ou la sarcoïdose.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec PEGASYS RBV incluent la didanosine, la lamivudine, la méthadone, le sho-saiko-to/Xiao-Chai-Hu, la stavudine, la théophylline, la zidovudine et l'azathioprine.

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

Une pancytopenie (diminutions marquées des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) et une suppression médullaire (de la moelle osseuse : tissu dans les os qui produit les cellules sanguines) ont été observées lorsque la ribavirine est administrée en même temps que l'azathioprine. Ces deux manifestations étaient réversibles à l'arrêt de ces traitements.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle

#### **Comment faut-il prendre l'association par PEGASYS RBV?**

*Votre médecin vous a prescrit le traitement d'association par PEGASYS RBV après avoir étudié soigneusement votre cas. Même si d'autres personnes souffrent de troubles qui peuvent ressembler aux vôtres, ces médicaments ne sont pas forcément bons pour eux. Ne donnez vos médicaments à personne d'autre.*

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

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

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

Les comprimés COPEGUS se prennent deux fois par jour (matin et soir), tous les jours, avec de la nourriture. Votre médecin déterminera la dose de COPEGUS qu'il vous faut d'après votre poids et le génotype de votre hépatite.

Ne prenez pas COPEGUS tout seul pour traiter votre infection par le virus de l'hépatite C. COPEGUS ne traite pas, à lui tout

- Si vous avez une maladie du foie instable ou avancée.
- Si vous avez fait une réaction allergique à d'autres interférons alpha, à la ribavirine ou à un composant de PEGASYS ou de COPEGUS.
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, y compris ceux qui n'ont pas été prescrits par votre médecin.
- Si vous avez des antécédents de maladie mentale (telle que dépression ou anxiété) ou en souffrez actuellement. En effet, le traitement par PEGASYS RBV risque de les aggraver. Dites à votre médecin si vous suivez ou avez déjà suivi un traitement pour un problème mental quelconque, y compris la dépression, l'idée de vous enlever la vie (idée suicidaire) ou la sensation d'avoir perdu contact avec la réalité, par exemple, si vous entendiez des voix ou voyiez des choses qui n'existaient pas (psychose). Si vous avez pris des médicaments pour ces problèmes, informez-en votre médecin.
- Si vous faites actuellement ou avez déjà fait une consommation abusive d'alcool ou d'autres substances, ou de toxicomanie.
- Si vous faites de l'hypertension, avez déjà souffert de maladie cardiaque ou avez subi une crise cardiaque, ou avez des taux sanguins élevés de lipides (tels que triglycérides ou cholestérol).
- Si vous avez des antécédents de cancer.
- Si vous avez des troubles rénaux.
- Si vous avez une anomalie du sang, comme l'anémie (nombre trop bas de globules rouges), la thalassémie ou la drépanocytose (anémie à hématies falciformes).
- Si vous prenez d'autres médicaments (notamment la méthadone, la théophylline, la didanosine, la zidovudine, la stavudine ou l'azathioprine), des vitamines ou des suppléments à base de plantes, y compris ceux que votre médecin ne vous a pas prescrits.
- Si vous prenez du sho-saiko-to, plante médicinale chinoise aussi appelée Xiao-Chai-Hu.
- Si vous avez subi une greffe d'organe et prenez un médicament pour empêcher votre organisme de rejeter l'organe greffé (pour inhiber votre système immunitaire).
- Si vous avez contracté une infection par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'immunodéficience humaine (le virus qui cause le sida).
- Si vous êtes diabétique (taux élevé de glucose dans le sang).
- Si vous avez des problèmes avec votre glande thyroïde.
- Si vous avez d'autres troubles du foie, à part l'hépatite C.
- Si vous avez déjà pris sans succès un interféron pour traiter une hépatite C.
- Si vous avez des problèmes pulmonaires (respiratoires), comme une pneumonie, un essoufflement et une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

*Ces renseignements vous aideront, vous et votre médecin, à décider si vous devriez prendre le traitement d'association par PEGASYS RBV et à déterminer les précautions à prendre au cours de votre traitement. Si vous avez des doutes sur votre maladie ou sur la prise de PEGASYS RBV, parlez-en à votre médecin.*



seul, les infections causées par le virus de l'hépatite C. COPEGUS doit être pris en association avec PEGASYS pour traiter une hépatite C chronique (persistante).

### **Quelle sera la durée du traitement par PEGASYS RBV?**

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez suivre le traitement par PEGASYS RBV. Il est possible que votre médecin change la dose de PEGASYS ou de COPEGUS au cours du traitement. Pour savoir comment mesurer la dose prescrite de PEGASYS, lisez la section intitulée **Mode d'emploi de PEGASYS**. Ne changez pas la dose de PEGASYS ni de COPEGUS si votre médecin ne vous a pas dit de le faire.

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

### **Que dois-je faire si le médecin change ma dose de PEGASYS?**

Si le médecin change votre dose, vous devrez prélever une quantité différente de médicament du flacon. Votre médecin vous dira quelle marque sur la seringue utiliser. Ne changez pas la dose de PEGASYS sans que votre médecin vous ait dit de le faire.

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

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

### **Les associations d'interféron et de ribavirine sont-elles toutes pareilles?**

Une fois que vous aurez commencé à prendre le traitement d'association par PEGASYS RBV, ne changez pas de marque d'interféron ni de ribavirine sans en avoir parlé à votre médecin. Une autre marque n'aura peut-être pas le même effet sur votre maladie. La substitution de marque demandera aussi un changement de dose.

### **Surdosage**

**Si vous avez injecté une plus grande quantité de PEGASYS que la dose prescrite, appelez votre médecin sur-le-champ, car il voudra peut-être vous examiner et vous faire une prise de sang.**

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

### **Dose oubliée**

Si vous avez oublié une dose de PEGASYS et que vous vous en rendez compte **au cours des deux jours suivants**, faites-vous une injection de PEGASYS à ce moment-là. Prenez la dose de PEGASYS suivante à la date prévue. Si **plus de deux jours** se sont écoulés, demandez à votre médecin ce que vous devez faire.

Si vous avez oublié une dose de COPEGUS et que vous vous en rendez compte **la même journée**, prenez la dose oubliée à ce moment-là. **Si toute une journée s'est écoulée**, demandez à votre médecin ce que vous devez faire. Ne doublez pas votre dose.

Pour tirer le maximum de bienfaits du traitement d'association par PEGASYS RBV, il est important de suivre à la lettre les directives du médecin et des autres professionnels de la santé.

## **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

*Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires. Le traitement d'association par PEGASYS RBV peut causer certaines réactions indésirables graves. Avant de commencer à prendre le traitement d'association par PEGASYS RBV, demandez à votre médecin quels en sont les avantages et les effets secondaires possibles. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si certains effets secondaires vous inquiètent ou vous dérangent. Il y a probablement un remède à vos symptômes. Durant le traitement par PEGASYS RBV, votre médecin voudra vous voir régulièrement pour vous examiner et faire des analyses de sang afin de s'assurer que les médicaments agissent et de vérifier si vous avez des effets secondaires.*

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

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

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

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

Des troubles des dents et des gencives, qui pourraient entraîner la perte de dents, ont été signalés chez des patients recevant PEGASYS RBV. De plus, la sécheresse de la bouche pourrait avoir des effets nuisibles sur les dents et les membranes qui tapissent la bouche au cours du traitement à long terme par PEGASYS RBV. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et faire régulièrement un examen dentaire. En outre, certains patients pourraient avoir des vomissements. Si c'est votre cas, assurez-vous de bien vous rincer la bouche par la suite.

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

- Perturbations de l'humeur ou du comportement, notamment irritabilité (propension à la colère), dépression (sentiment d'abattement, d'autodépréciation ou de désespoir) et anxiété. Certains patients peuvent devenir agressifs (parfois envers d'autres personnes) ou avoir des idées suicidaires et tenter de se suicider. Quelques patients se sont enlevé la vie.
- Troubles sanguins, comme une pancytopénie (diminution marquée des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) et différentes formes d'anémie.
- Baisse du nombre de globules blancs entraînant un risque d'infection et baisse du nombre de plaquettes entraînant un risque d'hémorragie si la chute est trop importante.
- Infections graves (bactériennes, virales ou fongiques).
- Troubles pulmonaires, comme des difficultés respiratoires ou une pneumonie, ou une pression sanguine élevée dans les poumons (hypertension pulmonaire).
- troubles oculaires qui peuvent entraîner une vision floue, une lacune du champ visuel ou une perte de vision.
- Troubles auto-immuns (attaque du système immunitaire contre les constituants propres de l'organisme), dont le psoriasis, ou troubles thyroïdiens.
- Douleur à la poitrine et, très rarement, crise cardiaque.
- Accident vasculaire cérébral (AVC) : certains patients peuvent présenter une faiblesse, une perte de coordination et un engourdissement.
- Troubles nerveux : certains patients peuvent présenter un engourdissement ou une sensation de picotements ou de brûlure dans les bras ou les jambes.
- Effet sur la croissance des enfants : lors d'une étude clinique, on a observé que la croissance du poids et de la taille peut ralentir pendant que les enfants sont traités par PEGASYS et un autre médicament appelé COPEGUS. Même si un rattrapage de la croissance se produit après l'arrêt du traitement, certains enfants pourraient ne pas atteindre la taille prévue avant le traitement. (L'utilisation de PEGASYS n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.)

## EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien	
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas		
Peu fréquent	État dépressif ou idées suicidaires		✓	
	Hallucinations, agressivité, état de confusion, perturbations du sommeil ou manque de concentration		✓	
	Douleur intense à la poitrine ou rythme cardiaque irrégulier		✓	
	Difficulté à respirer ou toux persistante		✓	
	Problèmes visuels, perturbations de la vision (p. ex., une vision floue, une lacune du champ visuel ou une perte de vision), ou troubles de l'ouïe		✓	
	Contusions ou saignements inhabituels, y compris saignements de nez importants		✓	
	Aggravation du psoriasis pendant le traitement		✓	
	Eruption cutanée grave, urticaire, enflure ou démangeaison		✓	
	Forte fièvre ou frissons, ou douleur quand vous urinez		✓	
	Douleur intense à l'abdomen ou mal au bas du dos		✓	
	Diarrhée sanglante		✓	
	Grossesse		✓	
	Faiblesse, perte de coordination et engourdissement, sensation de picotements ou de brûlure dans les bras ou les jambes		✓	

*Si ces effets secondaires ou d'autres effets inattendus vous préoccupent pendant votre traitement par PEGASYS RBV, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

PEGASYS RBV se garde au réfrigérateur, dans son emballage, à une température entre 2 et 8 °C. Ne pas le congeler ni l'agiter, et le garder à l'abri de la lumière.

**Si les deux médicaments contenus dans l'emballage sont séparés :** Gardez PEGASYS au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C. Ne pas le congeler ni l'agiter, et le garder à l'abri de la lumière. Conservez COPEGUS au-dessous de 30 °C ou au réfrigérateur (2-8 °C).

L'entreposage de PEGASYS à une température hors des limites recommandées ou le fait de l'agiter peuvent rendre le médicament inefficace.

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

Garder PEGASYS RBV et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

## Annexe 1 – Mode d'emploi

### Comment peut-on se débarrasser du matériel d'injection de PEGASYS en toute sécurité?

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

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

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

### Mode d'emploi de PEGASYS

Demandez à votre médecin quel matériel est nécessaire à l'administration appropriée de ce médicament.

#### Seringues préremplies

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

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

#### Préparation

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

Rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin.

#### Compris dans la trousse :

- seringue préremplie de PEGASYS
- aiguille pour injection\*

#### Non compris dans la trousse :

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

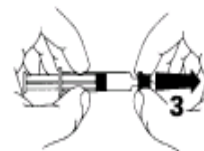
Vous pourriez devoir les acheter.

#### Préparation de la seringue et de l'aiguille pour injection

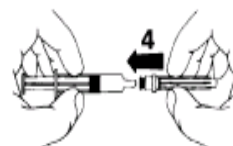
- Enlevez le capuchon protecteur qui recouvre l'aiguille (1-2).



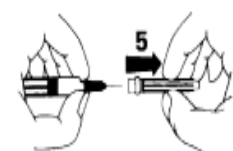
- Retirez le capuchon en caoutchouc de la seringue (3) en prenant soin de ne pas toucher l'embout.



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



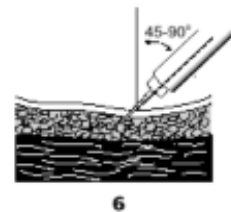
- Enlevez la gaine qui protège l'aiguille pour injection (5).



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

#### Injection

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



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

## Élimination du matériel d'injection

- Nettoyez après l'injection.
- Jetez la seringue et l'aiguille dans un récipient antiperforation tout de suite après usage.
- Une fois le récipient plein, jetez-le selon les instructions du professionnel de la santé.

## **Flacons**

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

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

## Préparation

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

### **Compris dans la trousse :**

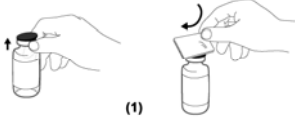
- flacon de solution PEGASYS pour injection

### **Non compris dans la trousse :**

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

Vous pourriez devoir les acheter.

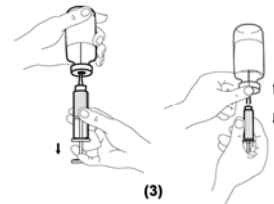
## Mesure de la dose de PEGASYS

- Enlevez le capuchon protecteur du flacon de PEGASYS (1). 
- Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon d'alcool.
- Sortez la seringue et l'aiguille de l'emballage.
- Tirez sur le piston jusqu'à ce que la quantité d'air aspiré dans la seringue ait atteint la marque indiquée par votre médecin.
- Dégagez l'aiguille de sa gaine protectrice, en prenant soin de ne pas toucher à l'aiguille, et introduisez-la dans le centre du bouchon en caoutchouc du flacon.

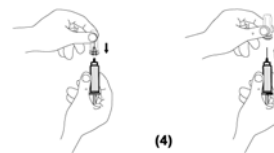
- Injectez lentement tout l'air contenu dans la seringue dans l'espace au-dessus de la solution. N'injectez pas d'air dans le liquide (2).



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



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

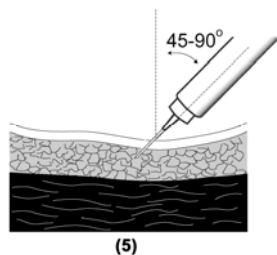


- Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. Si c'est le cas, tirez légèrement sur le piston. Pour chasser les bulles d'air de la seringue, tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut et tapotez la seringue pour amener les bulles vers le haut. Amenez lentement le piston à la marque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

## Injection

- Choisissez un endroit pour faire l'injection, au niveau de l'abdomen ou de la cuisse (sauf la région autour du nombril et la taille). Changez d'endroit à chaque injection.
- Nettoyez et désinfectez la peau à l'aide d'un tampon d'alcool.

- Laissez sécher.
- Enlevez la gaine qui protège l'aiguille.
- D'une main, pincez la peau entre le pouce et l'index et, de l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.
- Enfoncez complètement l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90° (5).



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

### Élimination du matériel d'injection

- Nettoyez après l'injection.
- Jetez la seringue et l'aiguille dans un récipient antiperforation tout de suite après usage.
- Une fois le récipient plein, jetez-le selon les instructions du professionnel de la santé.

### Auto-injecteur ProClick®

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

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

### **Ce qu'il ne faut pas faire**

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

sécurité.

### **Préparation**

Lavez-vous les mains soigneusement avant toute manipulation.

Rassemblez tous les éléments nécessaires avant de commencer :

### **Compris dans la trousse**

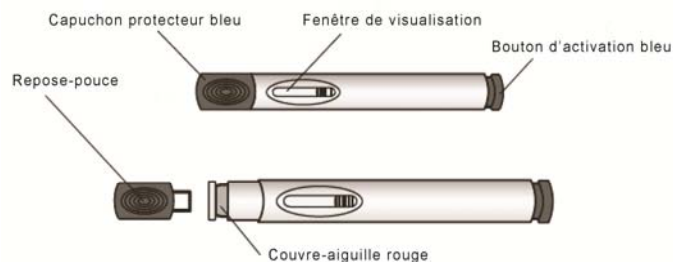
- Auto-injecteur PEGASYS ProClick®

### **Non compris dans la trousse**

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

Vous devrez peut-être acheter ce matériel.

### **Auto-injecteur ProClick®**



### **Mode d'emploi**

#### **1. Inspectez visuellement l'auto-injecteur**

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

Jetez l'auto-injecteur et utilisez-en un autre dans les cas suivants :

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

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

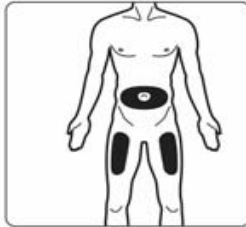
#### **2. Laissez l'auto-injecteur s'adapter à la température ambiante**

Une fois que vous l'avez sorti du réfrigérateur, laissez l'auto-injecteur s'adapter à la température ambiante pendant

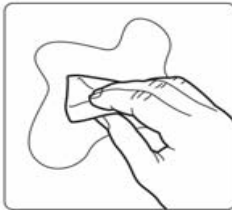
20 minutes environ pour qu'il se réchauffe. Ne réchauffez l'auto-injecteur d'aucune autre manière.

### 3. Choisissez et préparez un point d'injection

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

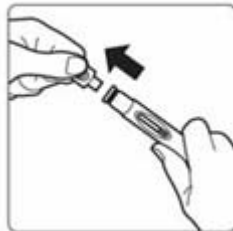


- Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool. Laissez sécher la peau pendant 10 secondes. Assurez-vous de ne pas toucher la zone nettoyée avant l'injection.



### 4. Retirez le capuchon bleu

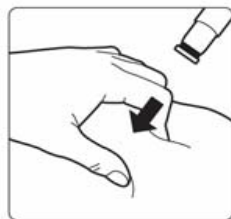
- Tenez fermement l'auto-injecteur d'une main et tirez sur le capuchon protecteur bleu de l'autre main.



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

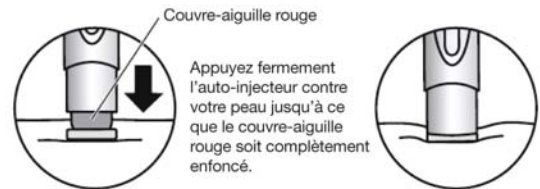
### 5. Placez l'auto-injecteur sur le point d'injection

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



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

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

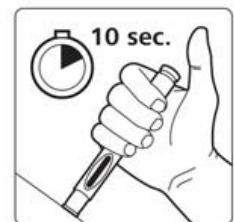


### 6. Faites l'injection

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



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



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



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

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

**7. Après l'injection**

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



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



**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

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

- **En ligne** à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- **Par téléphone**, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste :
 

**Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indicateur d'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Des étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada, au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

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

Ce feuillet ainsi que la monographie complète de PEGASYS RBV, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse suivante : [www.rochecanada.com](http://www.rochecanada.com).

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : Le 18 novembre 2015

© Copyright 2004-2015, Hoffmann-La Roche Limitée

\*Aiguille pour injection fabriquée par Terumo Europe N.V., Interleuvenlaan 40, 3001 Leuven / Louvain, Belgique

PEGASYS RBV<sup>®</sup>, PEGASYS<sup>®</sup>, ProClick<sup>®</sup> et COPEGUS<sup>®</sup> sont des marques déposées de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limitée  
Mississauga (Ontario) L5N 5M8